

**DIRECTION DES RÉDACTIONS MÉDICALES**

**RÉDACTEUR EN CHEF**

Jean Deleuze  
**Rédacteur en chef adjoint**  
Marie-Aude Dupuy  
**Secrétariat de la rédaction**  
Patricia Fabre

**COMITÉ DE LECTURE ET DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE**

Jean-Noël Fiessinger, Jean-Michel Chabot, Jean-François  
Cordier, Richard Delarue, Jean Deleuze, Olivier Fain, Bernard  
Gavid, Alexandre Pariente, Alain Tenaillon

**ONT COLLABORÉ À CE NUMÉRO**

Hélène Esrant, Sébastien Rivière  
**RELECTEURS ET CONSEILLERS SCIENTIFIQUES 2015-2016**  
S. Aractingi, P. Astagneau, E. Baron, T. Baubet, B. Bégaud,  
A. Benachi, J.-F. Bergmann, C. Bergegnan-Esper,  
O. Bouchaud, B. Cariou, T. Camoi, B. Chevallier, P. Couratier,  
B. Crestani, N. Danchin, Y. Dauvilliers, J.-C. Delperro,  
F. Desgrandchamps, I. Durrieu, J.-P. Fermand, N. Ganne-Carrié,  
C. Glorion, P. Gorwood, D. Gout, S. Hercberg, C. Gras-Le Guen,  
P. Guggenbuhl, A. Hartermann, D. Houssin, K. Jouven,  
M. Komajda, V. Leblond, Y. Lachkar, X. Laquaille, C. Lepage,  
O. Lortholary, J.-L. Mas, G. Meyer, V. Navarro, J.-F. Nicolas,  
V. de Parades, P. Parize, E. Pautas, P.-F. Plouin, G. de Pourouville,  
S. Quinton-Fanconi, G. Rajzbaum, G. Reach, J. Sahel,  
J.-M. Schlumberger, C. Taillé, M. Tauber, P. Tattevin, E. Therivet,  
F. Zinzindohoué

**COMITÉ D'HONNEUR**

Claude-François Degos, Dominique Laplane

**RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES**

Anne-Hélène Rabreau

**RÉDACTION EN CHEF TECHNIQUE**

Chantal Trévoux (6806) ctrevoux@gmsante.fr

**Directrice artistique**

Cécile Formel (6928) cformel@gmsante.fr

**Secrétaires de rédaction**

Cristina Hoareau, Julie Pauly

**Rédacteurs-réviseurs**

Virginie Laforest, Jehanne Joly

**Conception graphique**

A noir, www.anoir.fr

larevuedupraticien@

est une publication de GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS

Principal actionnaire : ATMED SAS

www.globalmediasante.fr



Capital de 4 289 852 euros

Durée de 99 ans à compter du 30.03.99

ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution

N° de commission paritaire : 0222 1 81658

Impression : SIEP, 77590 Bois-le-Roi



**DIRECTION GÉNÉRALE-DIRECTION DES PUBLICATIONS**

Alain Trébuq (6903) atrebuq@gmsante.fr

**DIRECTRICE FINANCIÈRE**

Corine Vandembroucke (6852)

cvandembroucke@gmsante.fr

**DIRECTRICE DU DÉVELOPPEMENT**

Tatiana de Francoville (6904)

tdfrancoville@gmsante.fr

**DIRECTRICE MARKETING ET DIGITAL**

Solange Quina (6945) squina@gmsante.fr

**MEDICAL EDUCATION**

Valérie Cariou (6818) vcariou@gmsante.fr

**Chef de projet**

Nadia Belhassen (6808) nbelhassen@gmsante.fr

**DIRECTION COMMERCIALE**

Maxime Clément (6913) mclement@gmsante.fr

**Directeurs de clientèle**

Éric Durand (6886) edurand@gmsante.fr

Élodie Gauchet (6917) egauchet@gmsante.fr

**Chefs de publicité**

Agnès Chaminand (6962) achaminand@gmsante.fr

Maria Costa (6881) mcosta@gmsante.fr

Muriel Del Castillo (6838) mdelcastillo@gmsante.fr

**Directrice de projets**

Cécile Jallas (6915) cjallas@gmsante.fr

**Emplois et carrières**

Irène Rakotoharime (6957) irakoto@gmsante.fr

**Chef de projets Digital**

Karine Huchery (6811) khuchery@gmsante.fr

**ABONNEMENTS**

Abonnement France 1 an : 199 euros

CCP Paris 202 A (Global Média Santé SAS)

Tél. : 01 55 62 69 75 ; 01 55 62 69 41

Fax : 01 55 62 69 56 abo@gmsante.fr

La revue adhère à la charte de formation médicale continue par l'écrit  
du Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé (SPEPS)  
et en respecte les règles. (Charte disponible sur demande).

Reproduction interdite de tous les articles sauf accord avec la direction.

Les liens d'intérêts des membres du Comité de lecture et de rédaction  
scientifique sont consultables sur [www.larevuedupraticien.fr](http://www.larevuedupraticien.fr) (Qui sommes-nous ?).



ALAIN TENAILLON

tenaillonhay@gmail.com

## L'ÉDITORIAL

# Nouvel avis de tempête sur la néphrologie ?

**A**près les prises de position de l'association Renaloo lors des États généraux du rein en 2013, après en 2015 un rapport à charge de la Cour des comptes,<sup>1</sup> puis en 2016 un article du *Monde* sur la dialyse assimilée à une prison<sup>2</sup> et un rapport critique du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie,<sup>3</sup> après divers documents de la Haute Autorité de santé,<sup>4</sup> c'est *Mediapart* qui dénonce, à son tour, les incohérences apparentes de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale.<sup>5</sup> La communauté néphrologique peut légitimement vivre cela comme un acharnement, alors que sa compétence n'est pas en cause et que les inégalités sociales dénoncées dans la prise en charge de l'insuffisance rénale sont celles que l'on observe pour toutes les maladies chroniques. Trois raisons expliquent cette crispation.

1) Le caractère insidieux de l'insuffisance rénale, maladie souvent négligée et découverte à un stade avancé, ce qui traduit un défaut de prévention dont tous les médecins sont responsables et impose un lourd traitement de substitution par dialyse ou greffe rénale. 2) Le coût important et croissant de la dialyse et de la greffe (2,1 % du budget de l'assurance maladie pour 0,12 % de la population), ce qui alerte les financeurs. Le paradoxe est que si la greffe, quand elle est possible, a les meilleurs résultats en termes de qualité et de durée de vie, c'est aussi et de loin le traitement le moins cher et encore le moins utilisé (malgré une nette progression), alors que cet acte est peu rentable pour les hôpitaux publics seuls habilités à le pratiquer ; en revanche, la dialyse est un traitement médical entrant dans la tarification à l'acte, ce qui la rend très rémunératrice tant dans le public que dans le privé d'autant que les patients sont captifs. Une situation source de conflits d'intérêts potentiels dans le choix thérapeutique entre greffe et dialyse ou entre les diverses formes de dialyse plus ou moins rémunératrices, ce que dénoncent les différents rapports ou

articles. 3) Les associations de patients sont ici bien informées, actives, tenaces et parfois virulentes, mais leur but n'est pas de faire la guerre aux néphrologues mais d'améliorer à tout prix la transparence et la qualité de vie des malades : en cherchant à développer par tous les moyens la greffe et ses conditions de suivi, quitte à dénoncer certains manquements ; en essayant d'améliorer les conditions de la dialyse en fonction de chaque cas (dialyse autonome, nocturne, longue...) pour favoriser le maintien dans la vie active, quitte à demander de modifier le fonctionnement de certains centres et à réaffecter une partie de la masse budgétaire attribuée à la dialyse au profit de ces améliorations ; en essayant d'obtenir une information et une prise en charge globale et coordonnée des malades entre les médecins traitants et les divers secteurs de la néphrologie pour permettre le meilleur choix thérapeutique ; enfin, en demandant une prise en compte plus fine de tous les aléas qui affectent la vie quotidienne des patients (par exemple pour les assurances ou pour faciliter l'accès aux consultations de diététique, de psychologie, de kinésithérapie... dans les centres).

À l'heure de la démocratie sanitaire, plutôt que de s'insurger face à ces critiques, ne vaudrait-il pas mieux les analyser, les comprendre, et agir pour s'en trouver tous ensemble grandis et éviter les débordements néfastes ?

<sup>1</sup> Cour des comptes. L'insuffisance rénale chronique terminale : favoriser des prises en charge plus efficaces. 15 septembre 2015.

<sup>2</sup> La dialyse est une prison : allégeons les peines. Le Monde, 16 mai 2016.

<sup>3</sup> HCAAM. Rapport Innovation et systèmes de santé, volume II, 13 juillet 2016.

<sup>4</sup> HAS. Dispositif d'annonce du besoin de suppléance. Schéma des parcours de soins des personnes atteintes de maladie rénale chronique. Checklist du parcours maladie rénale chronique - pré-suppléance. Et bientôt Traitements de suppléance rénale, informations à partager avec les patients.

<sup>5</sup> Coq-Chodorge C. Hôpital: l'absurde rente de la dialyse. Mediapart, 21 décembre 2016.

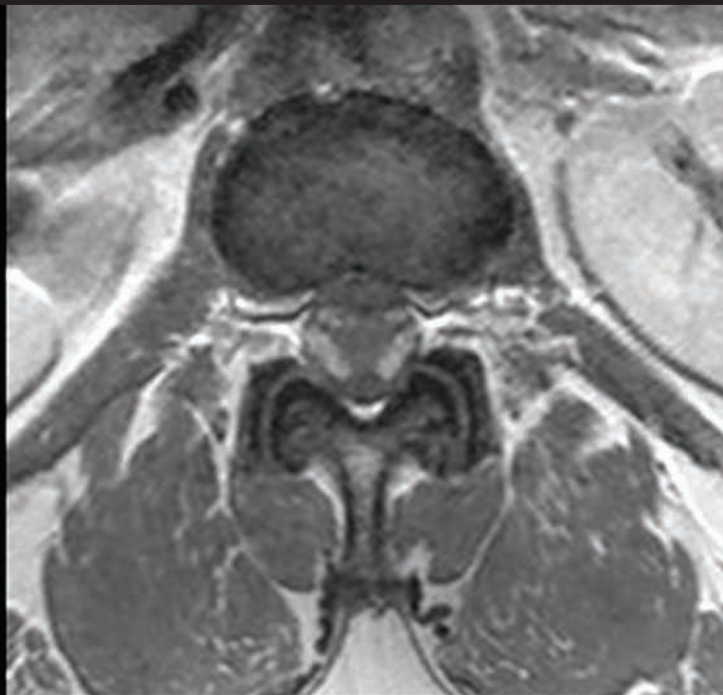
A. Tenaillon est membre du conseil d'administration de Renaloo.

# THÉRAPEUTIQUE

**JEAN-MARC LÉGER,  
BAHRAM  
HAGHI ASHTIANI,  
RAQUEL  
GUIMARÃES-COSTA**  
Centre de référence  
Maladies  
neuromusculaires  
rares Paris-Est,  
IHU de  
neurosciences,  
CHU La Pitié-  
Salpêtrière  
et université  
Pierre-et-Marie-Curie  
(Paris-VI),  
Paris, France  
[jean-marc.leger  
@aphp.fr](mailto:jean-marc.leger@aphp.fr)

J.-M. Léger déclare des interventions ponctuelles pour Baxalta, CSL Behring, LFB, Novartis, Serono, Terumo BCT et UCB ; et avoir été pris en charge lors de congrès par CSL Behring, LFB et Novartis.

B. Haghi Ashtiani, R. Guimarães-Costa déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.



Réhaussement des racines nerveuses autour du cône médullaire et de la queue de cheval (IRM T1).

© SCIENCE SOURCE / BSIP

**Polyradiculonévrite.** Malgré l'efficacité des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines par voie intraveineuse (surtout si la prescription est précoce), il persiste un nombre significatif de patients qui ne sont pas améliorés par ces traitements.

## Prise en charge thérapeutique du syndrome de Guillain-Barré

**L**e syndrome de Guillain-Barré est une polyneuropathie, c'est-à-dire une atteinte diffuse du système nerveux périphérique, survenant de façon aiguë et dans la plupart des cas après une infection par *Campylobacter jejuni*, le cytomégalo virus, le virus d'Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, et plus récemment par le virus Zika.<sup>1</sup>

### Des décès et des séquelles encore nombreux

Dans la forme typique, les premiers

symptômes sont sensitifs (engourdissements, fourmillements), accompagnés de douleurs, et moteurs avec une faiblesse musculaire débutant aux membres inférieurs, puis l'atteinte sensitivomotrice se généralise aux quatre membres, bilatérale et grossièrement symétrique, avec aréflexie ostéotendineuse. L'atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, troubles de la déglutition) et de la fonction respiratoire est inconstante et conditionne largement le recours à la ventilation assistée. Ces symptômes et signes sont d'évolution

rapide, en règle moins de 4 semaines, mais la majorité des patients ont un déficit qui s'installe en moins de 2 semaines. Viennent ensuite une phase de plateau de durée variable, de quelques jours à quelques semaines, mais qui dans les formes sévères peut se prolonger, puis une période de récupération, dont la qualité est variable et engage le pronostic fonctionnel. Les critères diagnostiques du syndrome de Guillain-Barré figurent dans les **tableaux 1 et 2**. Malgré la prise en charge en >>>

# THÉRAPEUTIQUE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ TYPIQUE

### Caractéristiques indispensables pour le diagnostic

Faiblesse progressive dans les deux bras et dans les deux jambes  
Aréflexie

### Caractéristiques qui permettent de suspecter fortement le diagnostic

Progression des symptômes sur quelques jours à 4 semaines  
Relative symétrie des symptômes  
Symptômes et signes sensitifs modérés  
Atteinte des nerfs crâniens, en particulier paralysie faciale bilatérale  
Récupération débutant entre 2 et 4 semaines après l'arrêt de l'aggravation  
Dysautonomie  
Absence de fièvre à l'installation des symptômes  
Augmentation du taux de protéines dans le LCR avec moins de 10 cellules/mm<sup>3</sup>  
Signes électro-physiologiques typiques  
Douleurs (fréquemment présentes)

### Caractéristiques qui excluent le diagnostic

Diagnostic de botulisme, myasthénie, poliomyélite antérieure aiguë ou neuropathie toxique  
Anomalies du métabolisme des porphyrines  
Histoire récente de diphtérie  
Syndrome sensitif pur, sans faiblesse motrice

**Tableau 1.** LCR : liquide céphalo-rachidien

unité spécialisée et l'efficacité des traitements immunomodulateurs, 3 à 10 % des patients décèdent et environ 20 % sont incapables d'une marche autonome un an plus tard. En outre, une proportion non négligeable de patients gardent des séquelles, en particulier motrices et sensitives, estimées à 15 % des cas, ainsi qu'une fatigue résiduelle qui est estimée à plus de 80 % des cas, et qui est responsable de difficultés souvent sous-estimées dans la réinsertion sociale et professionnelle.<sup>1</sup>

### Règles générales du traitement

Les patients atteints de syndrome de Guillain-Barré doivent idéalement être pris en charge dans des unités spécialisées, dans la mesure où la mortalité, même dans ce cas, avoisine les 5 %, et où la survenue de complications respiratoires nécessitant une ventilation assistée est de l'ordre de 25 %. C'est dans ces unités que peuvent aussi être pratiqués le monitoring cardiopulmonaire détectant d'éventuelles complications dysautonomiques, la

prévention des infections, le traitement des douleurs, la prévention des complications thromboemboliques, le traitement de possibles troubles sphinctériens (en règle transitoires), l'aide psychologique et la mise en route précoce de la rééducation.<sup>1</sup>

### TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS : DEUX TRAITEMENTS DE RÉFÉRENCE

Contrairement à ce qui est observé dans les neuropathies dysimmunitaires chroniques,<sup>2</sup> les corticoïdes, donnés sous forme orale ou intraveineuse (méthylprednisolone par voie veineuse 500 mg/j pendant 5 jours consécutifs) n'ont pas d'efficacité démontrée dans ce syndrome et ne sont donc pas recommandés. Deux types de traitements immunomodulateurs ont démontré leur efficacité par des essais randomisés contrôlés : les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses.

Les différents essais conduits à partir de 1985 ont montré que les échanges plasmatiques sont efficaces lorsqu'ils

sont administrés rapidement après le début des symptômes, en particulier au cours des deux premières semaines. Le nombre habituel d'échanges plasmatiques, cité par les revues systématiques et les recommandations internationales, est de 5 pendant les deux premières semaines.<sup>3</sup> Un essai français multicentrique a montré néanmoins que le nombre optimal d'échanges plasmatiques dépendait de la sévérité initiale du syndrome de Guillain-Barré. Dans cet essai, deux échanges plasmatiques étaient plus efficaces que l'absence de traitement chez les patients ambulatoires, et quatre échanges plasmatiques étaient aussi efficaces que six échanges plasmatiques chez les patients non ambulatoires et ceux nécessitant une ventilation assistée.<sup>4</sup> Le second traitement de référence fait appel aux immunoglobulines par voie veineuse (IgIV). Un premier essai publié en 1992 a montré que les IgIV prescrites à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours consécutifs étaient aussi efficaces que les échanges plasmatiques chez les patients atteints de syndrome de Guillain-Barré sévère (non ambulatoires).<sup>5</sup> Ces résultats ont permis l'enregistrement des IgIV comme traitement de référence du syndrome de Guillain-Barré, au même titre que les échanges plasmatiques, dans les agences du médicament européennes (*European Medicine Agency*) et nord-américaines (*Food and Drug Administration*). Mais il est important de souligner qu'il n'y a jamais eu : 1) d'essais randomisés contrôlés comparant IgIV et un placebo dans le syndrome de Guillain-Barré, et 2) d'essais avec les IgIV pour le traitement du sous-groupe des patients ambulatoires (formes « bénignes » de syndrome de Guillain-Barré). Un nouvel essai conduit quelques années plus tard a confirmé l'équivalence de l'administration de cinq échanges plasmatiques ou de 2 g/kg d'IgIV dans le traitement des formes sévères de syndrome de Guillain-Barré, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance.<sup>6</sup> Un point intéressant dans ce dernier essai a été le choix d'un troisième « bras » associant échanges plasma-

# THÉRAPEUTIQUE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

tiques suivis d'IgIV : ce choix thérapeutique n'apporte pas de bénéfice supplémentaire et augmente le risque de complications iatrogènes. Un dernier essai a évalué le bénéfice de l'adjonction de méthylprednisolone IV (500 mg/j pendant 5 jours consécutifs) aux IgIV 2 g/kg par rapport aux IgIV seules. Cet essai n'a pas montré de bénéfice supplémentaire pour cette association, bien que l'analyse par sous-groupes ait souligné une possible efficacité chez les patients avec un mauvais pronostic. Les recommandations internationales sont donc inchangées depuis les 10 dernières années et préconisent d'utiliser, chez les patients non ambulatoires atteints de syndrome de Guillain-Barré, soit les IgIV à 2 g/kg, soit quatre ou cinq échanges plasmatiques, idéalement dans les deux premières semaines.<sup>7</sup>

## QUAND DOIT-ON TRAITER ?

L'un des premiers essais conduits avec les échanges plasmatiques a souligné la nécessité de pratiquer ceux-ci dans les 4 semaines suivant le début des symptômes, en particulier le début du déficit moteur.<sup>3</sup> Cet effet est renforcé lorsque les échanges plasmatiques sont pratiqués dans les deux premières semaines. À la suite de ces résultats, la plupart des autres essais ont été conduits dans la fenêtre des deux semaines suivant le début du déficit moteur, et ce chez les patients non ambulatoires (qui étaient les seuls inclus dans ces essais).

## NOUVEAUX AXES DE RECHERCHE

Il est nécessaire de rechercher des alternatives thérapeutiques en raison du pourcentage encore important de patients qui ne sont pas rapidement améliorés par les traitements. Par ailleurs, même chez les patients améliorés, il persiste des questions non résolues comme le traitement des douleurs parfois sévères qui seraient présentes dans près de 90 % des cas à la phase aiguë, la prévention des complications dysautonomiques, parfois mortelles, qui peuvent survenir à la phase aiguë mais parfois juste après le séjour en unité spécialisée, et enfin la prise en compte de la fatigue rési-

CRITÈRES DE BRIGHTON POUR LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ			
Items nécessaires	Degrés de certitude pour le diagnostic		
	1	2	3
1. Faiblesse motrice bilatérale et flasque aux 4 membres	+	+	+
2. Hyporéflexie ou aréflexie dans les membres atteints	+	+	+
3. Maladie d'évolution monophasique	+	+	+
4. Évolution entre l'installation et le nadir entre 12 heures et 28 jours, suivie par un plateau	+	+	+
5. Dissociation albumino-cytologique (élévation du taux des protéines dans le LCR et lymphocytes < 50/mm <sup>3</sup> )	+	+/#	
6. Altérations électro-physiologiques compatibles avec un syndrome de Guillain-Barré	+	#	
7. Absence d'autre diagnostic pour la faiblesse motrice	+	#	+

niveaux de certitude du diagnostic ayant de 1 (plus probable) à 3 (moins probable) :


niveau 1 : le niveau plus élevé – le diagnostic de SGB est plus probable. Tous les items sont positifs ;

niveau 2 : items 1-4 positifs et item 5 (LCR) positif, ou si le dosage dans le LCR n'a pas été effectué/n'est pas disponible, items 6 (électromyogramme) et 7 positifs ;

niveau 3 : items 1-4 et 7 positifs.

**Tableau 2.** LCR : liquide céphalo-rachidien ; SGB : syndrome de Guillain-Barré ; # : n'a pas été effectué/indisponible.

duelle qui toucherait 60-80 % des patients et constitue un facteur de handicap majeur pour la récupération clinique et la reprise professionnelle. C'est donc l'objectif de l'étude multicentrique *International GBS outcome study* (IGOS), qui a collecté à ce jour plus de 1000 personnes atteintes de syndrome de Guillain-Barré, de tenter de répondre aux questions sur une meilleure caractérisation des patients sur les plans épidémiologique, clinique, électrophysiologique et immunochimique. En parallèle, l'essai randomisé contrôlé

*International second-dose IVIg study* (I-SID-GBS) va tenter de répondre à la question de l'efficacité d'une seconde dose d'IgIV chez les patients ayant un mauvais pronostic. D'autres pistes sont explorées pour le traitement avec des agents immunomodulateurs qui agissent en particulier sur les fractions du complément, comme l'écilizumab.<sup>8</sup> Une autre option serait de moduler les traitements actuels de première intention, et en premier lieu les IgIV, en fonction des scores pronostiques et des données de pharmacocinétique. 

## VOIR AUSSI

Histoire du syndrome de Guillain-Barré, p. 226.

## RÉFÉRENCES

1. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Presse Med* 2013;42:e193-201.
2. Léger JM, Guimarães-Costa R, Muntean C. Immunotherapy in peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 2016;13:96-107.
3. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD001798.
4. The French Cooperative Group on Plasma Exchanges in Guillain-Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298-306.
5. Van der Méché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
6. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-30.
7. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002063.
8. Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside-antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008;131:1197-208.



**Vieillessement facial.** Les produits injectables, toxine botulique et produits de comblement, ont apporté un progrès considérable en esthétique, en particulier pour la correction du vieillissement cutané. Leur utilisation suppose une parfaite connaissance de l'anatomie faciale, de la dynamique du visage et des processus de vieillissement, pour assurer un bon résultat esthétique et éviter les complications.

## Produits injectables en esthétique

**CLAIRE BEYLOT**

Professeur émérite en dermatologie, université de Bordeaux, France  
[clairebeylot@orange.fr](mailto:clairebeylot@orange.fr)

C. Beylot déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Utilisés en esthétique essentiellement pour la correction du vieillissement facial, les produits injectables, toxine botulique et produits de comblement (*fillers*), ont révolutionné la pratique dans ce domaine. Ils permettent d'obtenir par des moyens médicaux des résultats très performants, et les patients, rassurés par ces techniques moins invasives que la chirurgie, en sont très demandeurs. Les médecins, dermatologues et esthéticiens, ne sont pas seuls à les utiliser; car les chirurgiens plasticiens aussi y ont très souvent recours, en association ou non à la chirurgie, et le nombre des liftings s'est réduit depuis une dizaine d'années.

### Les structures sous-jacentes à la peau vieillissent aussi

Pendant longtemps, le traitement médical du vieillissement facial s'est limité à celui de la peau, par des techniques de surface (lasers et *peelings*, comblement des rides). Mais souvent, les résultats étaient insuffisants car le tissu sous-cutané n'était pas traité, or les structures sous-jacentes à la

peau vieillissent aussi. Ces dernières n'étaient pas accessibles à des moyens médicaux pour les traiter avant l'apparition des produits injectables, à la fin du siècle dernier; dont l'utilisation va connaître ensuite un développement exponentiel, lié à la qualité des résultats obtenus.

### LES MUSCLES DU VISAGE : CONTRACTION PERMANENTE

Les muscles peauciers animent le visage et assurent son expressivité.<sup>1</sup> En vieillissant, ils ont tendance à s'atrophier et luttent contre le relâchement par une contraction permanente, qui crée des rides dites dynamiques, surtout dans les zones périoculaires et péri-buccales de grande mobilité. Au cou, ils mettent en relief les cordes platysmales. Les rides dynamiques deviennent permanentes quand la peau sus-jacente est photovieillie et relâchée. Le visage paraît alors inquiet, triste et sévère et, plus que les rides, ce sont ces expressions négatives et inappropriées, ne reflétant plus leur personnalité et leur état émotionnel, que les patients souhaitent voir disparaître. La toxine botulique va mettre certains de ces muscles au repos et

effacer ou atténuer ces rides dynamiques, obtenant un visage reposé et serein (fig. 1A et B).

### LA GRAISSE FACIALE : PTOSE ET ATROPHIE

C'est le tissu adipeux qui donne au visage sa plénitude harmonieuse et sa forme juvénile (visage en cœur, triangle à base supérieure).<sup>1,2,3</sup> Mais avec l'âge, la graisse se ptose et s'atrophie de façon variable selon les individus. La ptose, évidente au tiers inférieur de la face, avec rupture de l'ovale, alourdissement et formation de bajoues (visage en poire, triangle à base inférieure), est due à la migration de la graisse superficielle du tiers moyen. Non fixée au plan profond, mais seulement à la peau relâchée qu'elle entraîne, elle se ptose en avant et en dedans, butant sur la lèvre supérieure, où l'adhérence est forte entre muscle orbiculaire et peau et accentue ainsi le sillon naso-génien qui n'est pas une ride mais un pli d'accumulation. Elle descend ensuite vers les commissures labiales, crée les plis d'amertume et atteint le rebord mandibulaire, formant les bajoues. La graisse profonde fixée au plan osseux, quant à

elle, ne se mobilise pas mais elle s'atrophie, accentuant la déplétion du tiers moyen. Au tiers supérieur, la ptose concerne notamment le coussinet graisseux de Charpy avec abaissement des sourcils. L'atrophie se situe surtout au niveau de la graisse temporale où elle est précoce dès la quarantaine. Il y a des variations individuelles liées à la forme du visage : triangulaire et mince aux pommettes saillantes, il résiste mieux à la ptose, plus accentuée pour les visages brévillignes. L'atrophie, allant parfois jusqu'à la squelettisation, est plus marquée sur les visages longilignes.

Les produits de comblement permettent de compenser l'atrophie graisseuse et d'atténuer les ptoses modérées, les plus importantes restant du ressort du lifting chirurgical.

## LE SUPPORT OSSEUX : RÉSORPTION

La résorption osseuse est constante et accentuée l'atrophie des parties molles. Elle intéresse surtout les cadres orbitaires qui sont élargis, le maxillaire supérieur, le zygomatique et la mandibule, d'où un recul du massif facial, surtout au tiers moyen. L'édentation, en supprimant l'appui postérieur des lèvres, majore le recul facial.

La volumétrie peut compenser la résorption osseuse, par injection suprapériostée d'un produit de comblement profond. L'orthodontie atténue la rétrusion buccale en restaurant l'appui dentaire.

## Une évaluation préthérapeutique pour des objectifs réalistes

L'évaluation précise du vieillissement des structures sous-jacentes à la peau est un préalable indispensable à l'utilisation des produits injectables. Elle ne doit pas être seulement statique, mais aussi dynamique.<sup>4</sup> Les muscles sont le moteur de la dynamique faciale et mobilisent la peau et, dans certaines zones, surtout le tiers moyen, la graisse sous-jacente, donnant au visage son expressivité. L'injection de toxine botulique doit respecter suffisamment la mobilité du visage et les expressions



**Figure 1.** Traitement des rides fronto-glabellaires par injection de toxine botulique. A. Visage au repos, avant la correction des rides fronto-glabellaires. B. Les rides glabellaires et frontales sont effacées par la toxine botulique, ce qui donne à la patiente un air plus détendu et serein.

qui le personnalisent, évitant de le figer et d'aboutir, en poursuivant la moindre ride et en utilisant des doses excessives, à la caricature du visage « botoxé » lisse mais inexpressif.

Le comblement volumétrique doit respecter les mêmes objectifs : plus que l'augmentation des volumes, c'est leur harmonisation qui doit être recherchée ;<sup>2</sup> cela est possible avec des quantités assez faibles de produit et l'on évite ainsi de trop modifier le visage par une correction excessive qui peut aller jusqu'à défigurer le patient.

La correction du vieillissement ne doit pas non plus être stéréotypée mais personnalisée et doit éviter le clonage esthétique. Les patients ont pour la plupart des objectifs assez réalistes. Ils ne souhaitent surtout pas échanger leurs rides contre un visage figé et inexpressif. Ils veulent effacer les expressions négatives qu'ils vieillissent, sans changement trop visible, « rester le même en mieux », naturel, paraissant raisonnablement plus jeune, avoir bonne mine et l'air reposé.

Au cours de la première consultation, un plan de traitement est proposé, tenant compte des données de l'analyse du visage, de la demande du patient et de ses possibilités financières. Il faut lui remettre un devis. Pour un résultat optimal, un traitement combiné, utilisant plusieurs produits injectables en plusieurs séances, est souvent nécessaire, mais si le patient ne peut se l'offrir, on se contente de corriger le défaut dominant repéré à l'examen.

## Injection de toxine botulique

La toxine botulique de sérotype A<sup>1,2</sup> utilisée en esthétique est une des sept toxines bactériennes de *Clostridium botulinum*, l'agent du botulisme. Ses propriétés neurotoxiques, s'exprimant par une inactivation musculaire, étaient déjà utilisées en pathologie, notamment dans le strabisme quand les Carruthers, Jean, ophtalmologiste, et son mari Alastair, dermatologue, ont démontré au début des années 1990 son efficacité dans la correction des rides glabellaires (rides verticales situées entre les deux sourcils) et l'ont introduite en esthétique. Son utilisation s'est ensuite largement répandue dans le monde. En France, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la toxine botulique pour le traitement esthétique des rides glabellaires n'a été obtenue qu'en 2002.

La toxine botulique bloque de façon réversible la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques cholinergiques de la plaque motrice neuromusculaire. Le muscle est mis au repos pour une durée de quelques mois, mais une neurotransmission fonctionnelle se rétablit ensuite.

Les produits commercialisés en France ont une présentation et des indications en pathologie (P) et une autre non remboursable pour les indications esthétiques (E) : Vistabel (E) et Botox (P) ; Azzalure (E) et Dysport (P) ; Bocouture (E) et Xeomin (P). >>>

Le choix du praticien entre ces différents produits dépend beaucoup de ses habitudes. Les avantages de chaque produit sont discutés.

## QUELLES INDICATIONS ?

Une connaissance parfaite de l'anatomie et des fonctions des muscles du visage, des points d'injection recommandés, de leur profondeur et des doses à utiliser est indispensable à la pratique des injections de toxine botulique.<sup>1</sup> L'habileté du médecin injecteur consiste à ne pas figer le visage, à réduire les expressions négatives sans supprimer l'expressivité, à rechercher un effet naturel en utilisant des doses modérées.<sup>4</sup> C'est au niveau des rides dynamiques du tiers supérieur du visage que la toxine botulique obtient les meilleurs résultats (fig. 1A et B). Seul le traitement des rides glabellaires à l'AMM, mais habituellement les rides frontales sont traitées en même temps pour équilibrer la balance musculaire frontale. Si on ne traite que les muscles abaisseurs des sourcils au niveau de la glabella et pas le muscle frontal élévateur, on risque une ascension excessive des sourcils. Mais le muscle frontal ne doit pas être traité dans sa partie inférieure pour ne pas risquer au contraire un abaissement trop marqué des sourcils, surtout chez l'homme, qui a des sourcils horizontaux plus bas que ceux de la femme. Les rides de la patte d'oie sont souvent traitées simultanément, bien que ces rides du sourire ne soient pas toujours inesthétiques quand elles sont modérées. On utilise

20 à 25 unités de Vistabel pour la glabella (davantage chez l'homme, qui a des muscles plus puissants). Un flacon de 50 unités suffit pour traiter les rides de la glabella, du front et la patte d'oie.

La toxine botulique peut être utilisée par les injecteurs expérimentés avec prudence dans d'autres zones,<sup>1</sup> rides dynamiques péribuccales, rides des paupières inférieures, *depressor anguli oris* pour atténuer les rides d'amertume et les cordes platysmales. D'autres indications esthétiques ne sont pas liées au vieillissement : réduction de l'hypertrophie des masséters pour les visages trop carrés, correction du sourire gingival ou asymétrique.

L'efficacité de la toxine botulique est maximale 1 mois après l'injection et se maintient pendant 4 à 6 mois. Des injections peuvent être à nouveau pratiquées, plus espacées avec les années, et on a maintenant la preuve que ce traitement régulier et précoce peut retarder de façon très appréciable le vieillissement facial et pourrait même être préventif.<sup>5</sup>

## QUELS RISQUES ?

Aux doses utilisées en esthétique, et même en pathologie, la toxine botulique n'est pas toxique, mais il peut y avoir des incidents, qui sont toujours complètement réversibles.<sup>2</sup>

### Diffusion indésirable vers d'autres muscles

Aux concentrations habituelles, la toxine botulique diffuse normalement à 1 cm. Les points d'injection et

les doses recommandées en tiennent compte et limitent beaucoup ce risque, au moins au tiers supérieur du visage. Le ptosis palpébral par diffusion au muscle releveur de la paupière supérieure lors de l'injection trop basse et trop médiane par rapport au sourcil de la partie externe du *corrugator* survient 3 à 15 jours après l'injection. En plus de son aspect inesthétique, il entraîne une gêne de la vision (fig. 2). Il dure quelques semaines, moins longtemps que l'efficacité de la toxine botulique sur les zones cibles. La survenue d'un ptosis dépend de l'expérience de l'opérateur, avec un taux proche de 0 % pour les plus chevronnés, alors qu'il atteint 5 % pour les débutants et dans les premières études publiées. Ce ptosis peut être atténué pour quelques heures, si la vie sociale du patient le nécessite, par l'apraclo-nidine en collyre (Iopidine). Une injection de la patte d'oie trop proche du rebord orbitaire peut se compliquer de diplopie ou de xérophtalmie ; trop basse, elle peut diffuser vers le grand zygomatique, donnant une asymétrie du sourire.

Dans les autres localisations, il y a davantage de risque de diffusion avec pour les rides de la paupière inférieure un risque d'ectropion et pour les rides des lèvres une incompétence buccale pour les liquides et une gêne à l'élocution. Une diffusion aux cordes platysmales entraîne des troubles de la déglutition.

### Évaluation insuffisante

L'évaluation insuffisante de la balance musculaire frontale peut entraîner des complications. Avant l'injection, le patient doit être examiné et photographié au repos et en mouvement pour évaluer la force et le jeu musculaire et dépister des asymétries préexistantes. Une asymétrie induite par l'injection de toxine botulique peut être corrigée à la visite de contrôle par une injection complémentaire. Un abaissement excessif des sourcils, lié à une injection trop basse du frontal, est plus difficile à corriger, mais on peut agir sur l'orbiculaire, dans sa portion externe (facile) et interne (plus délicat), jamais sur la portion médiane (haut risque de



**Figure 2.** Ptosis transitoire de la paupière supérieure de l'œil gauche, liée à la diffusion indésirable de la toxine botulique vers le muscle releveur de la paupière (par malposition du point d'injection externe du corrugator).



diffusion vers le releveur de la paupière). Un aspect « Méphisto » avec élévation excessive d'un ou des deux sourcils est corrigée par une injection latérale externe du frontal. Des rides nasales dites de Bunny, compensant une neutralisation excessive des rides frontales et glabellaires, se corrigent par injection des muscles *nasalis*.

## Produits de comblement ou fillers

### QUELS PRODUITS POUR QUELLES INDICATIONS ?

En raison de son hydrophilie et de ses qualités rhéologiques, c'est presque exclusivement l'acide hyaluronique, protéoglycane présent dans le derme, qui est actuellement utilisé.

Pour le comblement des rides, il a supplanté le collagène, en raison de sa plus grande maniabilité.

Pour réhydrater une peau flétrie, on utilise un acide hyaluronique non réticulé en micro-injections dans le derme superficiel, mais les résultats sont modestes.

Mais surtout, pour le comblement volumétrique, la très large gamme d'acides hyaluroniques permet de choisir le produit ayant les qualités rhéologiques (viscoélasticité, cohésivité, hydrophilie, intégration tissulaire) adaptées à la localisation et à la dynamique faciale, pour avoir un résultat esthétique naturel, prévisible et durable.<sup>3</sup> Ce choix est affaire de spécialiste, qui doit injecter le bon produit au bon endroit (ce n'est pas le même dans les cernes, par exemple, que dans la graisse malaire profonde). La tendance actuelle est aux faibles quantités, qui donnent un résultat suffisant et plus naturel, avec invisibilité du produit sous la peau.

L'effet des acides hyaluroniques est immédiat, grâce à leur volume et à leur hydrophilie. La durabilité est variable, de 6 mois à 18 mois en fonction de la localisation. Une surcorrection ou une malposition de l'implant d'acide hyaluronique doivent être immédiatement corrigées par



**Figure 3.** Traitement volumétrique du tiers moyen du visage par injection d'acide hyaluronique.

**A.** Visage fatigué, triste avec perte de volume du tiers moyen, pli naso-génien marqué, vallée des larmes et cernes chez cette femme de 42 ans.

**B.** Après volumétrie du tiers moyen du visage par injection d'un acide hyaluronique assez cohésif (Voluma, 1 mL de chaque côté) dans la graisse profonde malaire, elle est « la même en mieux », visage rajeuni, reposé et détendu, grâce à la restauration des volumes du tiers moyen, effet lifting avec atténuation du sillon naso-génien, de la vallée des larmes et des cernes.

l'injection de hyaluronidase (encore hors AMM en France).

Certains utilisent aussi des produits de comblement inducteurs tissulaires, lentement résorbables, agissant par stimulation fibroblastique comme le calcium hydroxyapatite (Radiesse) et l'acide L-poly lactique (Sculptra). Leur effet est retardé, mais en général plus durable que celui des acides hyaluroniques (de 18 mois à 2 ans). En revanche, les produits de comblement non résorbables sont formellement proscrits car ils peuvent causer des granulomes déformant le visage, indélébiles en raison de leur persistance dans les tissus. La plupart sont retirés du marché en France, et la silicone injectable est interdite, mais quelques produits à base d'acrylamides et de métacrylates sont encore disponibles.

>>>



**Figure 4.** Nécrose superficielle par injection accidentelle d'acide hyaluronique au niveau d'une artériole. Guérison sans cicatrice visible.



**Figure 5.**  
**A.** Patiente de 46 ans ayant des sillons naso-géniens se prolongeant par des rides d'amertume assez marquées, creusement des joues, perte de volume de la région péri-buccale.  
**B.** 6 ans après, grâce à des injections de comblement volumétrique par acide hyaluronique, avec séance d'entretien tous les 12 à 18 mois, la patiente, à 52 ans a un visage qui paraît plus jeune qu'à 46 ans.



## Aiguille ou canule ?

Pour les rides superficielles, les injections se font à l'aiguille fine dans le derme, le plus souvent de façon linéaire rétrograde, plus rarement en multipuncture et, dans certaines localisations, en éventail. Pour la volumétrie, certains restent fidèles à l'aiguille, très précise, avec laquelle ils injectent des microbolus (0,1-0,2 mL), dont la verticalité forme des piliers soutenant les tissus, mais on privilégie de plus en plus la canule fine, à bout mousse, indolore, atraumatique, qui permet les microbolus et le nappage d'une région, et qui a l'avantage de limiter le risque de blessure vasculaire ou nerveuse.

## Où injecter ?

Au tiers moyen, pour un effet rajeunissant, l'injection au niveau de la graisse malaire profonde, au contact périosté, est essentielle pour remodeler la pommette, et pour son effet liftant sur le sillon palpébro-malaire, le sillon naso-génien et les commissures labiales (fig. 3A et B).<sup>2,3</sup> La graisse superficielle est injectée ensuite en éventail pour harmoniser les volumes et améliorer la texture du plan sous-cutané sus-jacent et combler aussi le sillon médio-jugal (vallée des larmes). La correction des cernes est délicate, une très faible quantité d'acide hyaluronique faiblement hydrophile doit être injectée en profondeur sous le muscle orbiculaire.

Au tiers supérieur, c'est surtout le creusement temporal qu'il faut combler, en injectant profondément l'acide hyaluronique sous le muscle temporal. Parfois, une dépression sus-orbitaire trop accentuée, ou une zone glabellulaire trop plate peuvent être regalbées.

Le traitement du tiers inférieur est plus délicat car il faut éviter d'alourdir le bas du visage déjà excédentaire du fait de la ptose graisseuse en injectant trop la ligne mandibulaire de part et d'autre des bajoues pour les dissimuler.

En revanche, le nappage de la région péri-buccale, la correction du pli d'amertume et de l'abaissement des commissures sont associés au remodelage des lèvres, qui comporte aussi des techniques plus superficielles au niveau des rides péri-buccales, des crêtes philtrales et du vermillon. Les plis naso-géniens profonds, déjà partiellement corrigés par la volumétrie du tiers moyen, nécessitent souvent un comblement supplémentaire.

## QUELS RISQUES ?

Comme avec toute injection, des ecchymoses peuvent survenir, qui ne dureront que quelques jours.

Les granulomes liés à l'injection d'acide hyaluronique, qui en principe n'est pas immunogène, sont rares et régressifs. Les additifs de réticulation ont été incriminés. Ces

granulomes surviennent une quinzaine de jours après l'injection, mais parfois plus tard. L'histologie montre des macrophages évoquant une réaction à corps étranger. Les corticoïdes par voie locale et/ou générale sont indiqués ainsi que la hyaluronidase si les granulomes sont précoces.

Des réactions sarcoïdiques importantes, locales et même générales, ont été induites par l'injection de produits de comblement chez des patients sous interféron. Dans ce cas, leur utilisation est contre-indiquée.

Il faut aussi s'assurer que le patient n'a pas reçu dans le passé des produits de comblement non résorbables, car l'injection de nouveaux produits à proximité peut entraîner la réactivation d'un granulome.

L'injection accidentelle du produit au niveau d'une artère est heureusement rare. Pour l'éviter, l'injecteur doit bien connaître la vascularisation de la face et les zones à risque, où il est préférable d'utiliser des canules. Une nécrose cutanée locale (fig. 4) peut survenir, surtout au niveau de la glabellule ou de l'aile nasinaire. Beaucoup plus grave est la progression à distance, par flux rétrograde, de l'embol vers l'artère ophtalmique et ses branches avec risque de cécité<sup>6</sup> (exceptionnels : 98 cas répertoriés dans la littérature) et/ou vers la carotide interne avec accident vasculaire cérébral. La hyaluronidase au point d'injection, de l'héparine de bas poids moléculaire par voie générale, des vasodilatateurs sont à instituer d'urgence.

## TRAITEMENTS COMBINÉS

La correction du vieillissement facial doit être conçue dans sa globalité, et il est donc logique et très fréquent de proposer l'association de toxine botulique et de produits de comblement pour les tissus sous-cutanés et de techniques de surface pour la composante cutanée. Cela suppose une motivation suffisante des patients, la possibilité d'y consacrer le budget adéquat et de s'astreindre à un suivi annuel et aux retouches nécessaires. Dans ces conditions, l'efficacité est souvent remarquable avec un rajeunissement durable (fig. 5).

## RÉFÉRENCES

1. Belhaouari L, Gassia V. L'art de la toxine botulique en esthétique et des techniques combinées (2<sup>e</sup> ed). Wolters Kluwer France : Éditions Arnette, 2013.
2. Beylot C. Vieillesse cutanée. Vieillesse faciale globale : orientation thérapeutique. EMC- Cosmétologie et Dermatologie Esthétique 2016;11(1):1-27 (article 5\_050-A-10).
3. Hélot-Hosten I. Volumétrie du tiers moyen du visage avec l'acide hyaluronique. Du « plus » en restant soft. Réal Thérap Dermatol Vénéréol (Suppl Esthétique) 2016;10:15-24.
4. Michaud T, Gassia V, Belhaouari L. Facial dynamics and emotional expressions in facial aging treatments. J Cosmet Dermatol 2015;14:9-21.
5. Carruthers A, Sadick N, Brandt F, et al. Evolution of facial aesthetic treatment over five or more years : a retrospective, cross-sectional analysis of continuous onabotulinumtoxin A treatment. Dermatol Surg 2015;41:693-701.
6. Belezay K, Carruthers J, Humphrey S, Jones D. Avoiding and treating blindness from fillers : a review of world literature. Dermatol Surg 2015;41:1097-117.



JEAN-FRANÇOIS GEHANNO  
jean-francois.gehanno@chu-roven.fr

## EN DÉBAT

La sévérité de l'actuelle épidémie de grippe pose à nouveau la question des mesures que doivent adopter les soignants pour se protéger mais aussi pour ne pas transmettre l'infection à leurs patients.

# Protection des professionnels de santé contre la grippe : vaccin ou masque ?

**L**es épidémies annuelles de grippe saisonnière induisent chaque année un nombre élevé d'hospitalisations et de consultations, en médecine libérale ou aux urgences. Les professionnels de santé sont donc exposés, et sont d'ailleurs plus à risque de contracter la grippe que la population générale.<sup>1</sup> Ils constituent, de plus, une source de contamination pour leurs collègues ou leurs patients. Ainsi, près de la moitié des épisodes de grippe nosocomiale touchent le personnel soignant, qui en est souvent à l'origine et parfois la seule victime.<sup>2</sup> Un facteur de risque supplémentaire est paradoxalement la conscience professionnelle des soignants, puisque qu'entre 50 et 80 % d'entre eux continuent à travailler quand ils sont infectés, contribuant ainsi à la propagation du virus.<sup>3</sup>

S'il faut donc protéger les professionnels de santé d'une contamination et réduire le risque qu'ils transmettent la maladie à leurs patients, les rôles respectifs de la vaccination et du port de masque continuent de faire débat.

### Vaccination du soignant : quelle efficacité ?

L'évaluation de l'efficacité des vaccins actuellement disponibles est une problématique complexe, très bien synthétisée dans un rapport publié en 2014 par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).<sup>4</sup>

#### UN RAPPORT BÉNÉFICES-RISQUES FAVORABLE

Tout d'abord, il faut distinguer l'efficacité sérologique, c'est-à-dire la réponse anticorps après injection vaccinale, de l'efficacité clinique, c'est-à-dire la prévention de l'infection, elle-même reposant sur des critères variables selon les études (définition clinique,

Service de médecine du travail et des maladies professionnelles, CHU de Rouen, EA 4108, LITIS, université de Rouen - UFR sciences et techniques, Rouen, France

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

sérologique ou identification virale). Globalement, l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez l'adulte sain, catégorie dans laquelle entre l'essentiel des professionnels de santé, a été évaluée entre 59 et 73 %, lorsque les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé étaient bien adaptées aux souches circulantes, et à 44 % dans le cas contraire.

Par ailleurs, plusieurs revues de littérature ont été publiées sur l'impact de la vaccination des soignants pour réduire la mortalité ou la morbidité des patients, essentiellement dans des services de long séjour. Elles concluent, au mieux, à un impact possible ou probable de la vaccination des soignants, mais avec un faible niveau de preuve.<sup>4,5</sup>

Si l'efficacité de la vaccination des soignants contre la grippe pour les protéger ou protéger leurs patients est sous-optimale, elle est néanmoins bien tolérée, entraînant principalement des effets secondaires locaux et de 5 à 10 % de réactions systémiques bénignes et transitoires.<sup>4</sup>

Ainsi, nous disposons actuellement chez l'adulte de vaccins dont l'efficacité mériterait certes d'être améliorée, mais qui sont chez les soignants d'un rapport bénéfices-risques favorable et qui doivent donc être promus.

#### LES FREINS À LA VACCINATION

Toutefois, et en dépit des nombreuses campagnes d'information menées en direction des soignants, il faut reconnaître que leurs taux de vaccination restent faibles, et ont même tendance à baisser depuis 2009.<sup>3</sup> Les déterminants et les freins à la vaccination des soignants sont pourtant connus et ont fait l'objet de nombreuses revues successives de la littérature.<sup>6</sup>

Pour résumer, les principaux freins à la vaccination contre la grippe saisonnière des professionnels de >>>



santé sont : des perceptions négatives liées au vaccin (y compris des idées fausses sur le risque de transmission de la grippe par la vaccination), une mauvaise appréhension des risques de contamination des soignants et du rôle des professionnels de la santé dans la transmission ainsi que des problèmes d'accès à la vaccination (réels ou perçus). À l'opposé, le souhait de se protéger et de protéger son entourage est un déterminant fort de l'acceptation de la vaccination pour les soignants alors que la protection individuelle l'emporte désormais souvent sur le volet altruiste de la vaccination.

### RENDRE LA VACCINATION OBLIGATOIRE ?

Face à ces réticences de la part des soignants, certains pays ou États ont choisi de rendre obligatoire la vaccination antigrippale dans cette population, avec l'obtention de taux de vaccination souvent supérieurs à 95 %. L'obligation vaccinale a d'ailleurs été introduite en France par la loi de financement de la Sécurité sociale de 2005\*, mais cette obligation a été suspendue en 2006.\*\*

Il faut d'ailleurs rappeler que des taux de couverture vaccinale très élevés peuvent être atteints sans obligation vaccinale.<sup>7</sup> De plus, il convient de considérer le fait que le non-respect de l'obligation vaccinale peut théoriquement conduire à une rupture du contrat de travail, et donc à une exclusion du soignant.

L'ensemble de ces éléments, et en particulier l'efficacité perfectible des vaccins actuellement disponibles, explique que le HCSP a confirmé dans un avis récent que la vaccination contre la grippe des professionnels de santé devait être fortement recommandée, mais ne devait pas être rendue obligatoire.<sup>8</sup>

### PORT DU MASQUE : QUELLE EFFICACITÉ ?

L'évaluation de l'efficacité du port de masque dans la prévention de la contamination des professionnels de

santé par les patients et des patients par les professionnels de santé nécessite de connaître les voies de transmission du virus de la grippe.

Cette transmission s'effectue principalement par voie respiratoire, par l'intermédiaire de gouttelettes issues des voies aériennes des sujets infectés. Elle commence avant la phase symptomatique de la maladie, et les formes asymptomatiques de grippe, qui concernent deux tiers des cas, sont également contagieuses. Toutefois, la quantité de virus émise est beaucoup plus faible chez les personnes asymptomatiques, et son intensité augmente avec la sévérité des symptômes.

Le masque chirurgical est conçu pour protéger le patient des gouttelettes issues des voies aériennes supérieures et émises par les soignants lors de la toux mais également de la parole, voire, simplement, de la respiration. En effet, il réduit la contamination de l'environnement proche par le sujet infecté d'un facteur 2,8 pour les fines particules et de 25 pour les particules de plus de 5 microns.<sup>9</sup> Cela explique que l'État de New York a rendu obligatoire le port de masque pour les soignants non vaccinés et que le HCSP le préconise dans son avis de mars 2014.<sup>4</sup>

Toutefois, cette préconisation ne peut avoir qu'un impact limité, voire être contre-productive. En effet, au vu de l'efficacité modeste des vaccins actuels, surtout en cas de glissements antigéniques des virus grippaux, le fait d'être vacciné n'empêchera pas de nombreux soignants d'être contaminés par le virus grippal, et donc de devenir contagieux pour leur entourage, éventuellement même en l'absence de symptômes. Il n'existe d'ailleurs pas d'étude de bonne qualité démontrant l'efficacité de ces masques à prévenir la transmission du virus par une personne symptomatique et aucune étude pour la prévention de la transmission par des personnes asymptomatiques.

De plus, certaines des gouttelettes émises par le patient subissent une dessiccation, selon une vitesse proportionnelle à la température de l'air et à l'hygrométrie, et peuvent atteindre une taille qui les fait rester en suspension dans l'air et donc se comporter, de manière schématisée, comme un gaz. Ce point est important car les masques chirurgicaux sont très peu adhérents au visage, et plus d'un tiers du flux d'air, et donc des fines particules, passe par les côtés du masque. Ces masques ne bénéficient d'ailleurs pas de la qualification de masque de protection respiratoire (étiquetage N95 aux États-Unis ou FFP1, 2 ou 3 en France, en fonction de la fraction de l'aérosol susceptible de pénétrer).

Le niveau de protection offert par les masques chirurgicaux pour la prévention de l'infection des professionnels de santé par le virus de la grippe reste donc incertain, tant au plan clinique qu'épidémiologique.<sup>5, 10</sup>

Enfin, il ne faut pas méconnaître la possibilité d'une transmission indirecte des virus grippaux,

\* Loi n° 2005-1579 du 19 décembre 2005 de financement de la Sécurité sociale pour 2006.


\*\* Décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006.



puisque, lorsque les particules émises par la personne grippée sédimentent, le virus peut survivre jusqu'à 24 heures, en particulier sur les surfaces non poreuses. L'intérêt de l'hygiène des mains avec des solutions hydro-alcooliques ne doit donc pas être sous-estimé en période grippale. Une modélisation récente estimait même l'hygiène des mains plus efficace que la vaccination pour lutter contre les gripes nosocomiales.

### COMPLÉMENTAIRES


Au total, la grippe constitue un risque professionnel pour les soignants, et les gripes nosocomiales sont une réalité que l'on ne peut méconnaître. Même si l'efficacité des vaccins actuellement disponibles doit être améliorée, leur rapport bénéfices-risques reste tout à fait favorable, et la vaccination des soignants contre la grippe doit donc être encouragée. Le port d'un masque chirurgical par les soignants n'est pas

une alternative à la vaccination, mais un complément. Il doit toutefois être utilisé à bon escient, c'est-à-dire face à un patient qui a une suspicion d'infection transmise par voie respiratoire, et ce même si le soignant est vacciné contre la grippe. Il est toutefois inutile, et illusoire, de conseiller aux soignants le port de ce masque pendant toute la période hivernale, qu'ils soient vaccinés ou pas. Enfin, la question du port du masque par un soignant grippé ne devrait pas se poser, puisqu'il ne devrait pas travailler pendant cette période. Si cela s'avère impossible, le port du masque chirurgical est toutefois susceptible de réduire les risques de contamination des patients. Ce débat ne doit pas faire relâcher les efforts sur l'importance du respect des précautions standard, pierre angulaire de la prévention des infections associées aux soins, pour les patients comme pour les professionnels de santé. 

### RÉFÉRENCES

1. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e26239.
2. Bonmarin I, Poujol I, Alleaume S, Thiolet JM, Lévy-Bruhl D, Coignard B. Infections nosocomiales grippales et soignants, France, 2001-2010. *Bull Epidemiol Hebd* 2011;35-36:379-81.
3. Gehanno JF, Rollin L. Vaccination antigrippale du personnel soignant. *J Anti-infect* 2016;18:79-84.
4. Haut Conseil de la santé publique. Efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées et les professionnels de santé. Paris: Haut Conseil de la santé publique, 2014.
5. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD005187.
6. Vivion M, Dubé E, Gagnon D. Promotion de la vaccination contre la grippe saisonnière : des stratégies efficaces pour rejoindre les travailleurs de la santé. Québec : Institut National de Santé Publique, 2013.
7. Drees M, Wroten K, Smedley M, Mase T, Schwartz JS. Carrots and sticks: achieving high healthcare personnel influenza vaccination rates without a mandate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:717-24.
8. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux obligations vaccinales des professionnels de santé. Paris : Haut Conseil de la santé publique, 2016.
9. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003205.
10. Goldfrank LR, Liverman CT. Preparing for an influenza pandemic: personal protective equipment for healthcare workers. Institute of Medicine Report. Washington, D.C.: National Academies Press, 2008.

\* Des références bibliographiques complémentaires sont disponibles à l'adresse <http://www.chu-rouen.fr/mtp/h/?s=flu&x=0&y=0>



**DOC  
DOC!**  
LA REVUE DU PRATICIEN

Rendez-vous sur :  
[larevuedupraticien.fr/docdoc](http://larevuedupraticien.fr/docdoc)



## EN DÉBAT

Les articles scientifiques écrits en français sont de plus en plus éclipsés par ceux rédigés en anglais, notamment dans les bases de données bibliographiques internationales. Ils constituent des ressources potentiellement utiles pour beaucoup de professionnels de santé. Un nouvel outil déjà riche de plus de 800 000 références vise à agréger l'ensemble de la littérature médicale en français.

# Littérature scientifique en santé (LiSSa) : une base de données bibliographiques en français

**G**race au Web, les professionnels de santé francophones peuvent plus facilement accéder à une très large quantité d'information en français. Les documents de qualité de sources institutionnelles ou universitaires y sont très nombreux. Le service d'informatique biomédicale du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rouen développe d'ailleurs depuis 1995 le Catalogue et index des sites en langue française (CISMeF)<sup>1</sup> qui en recense plus de 110 000.

Mais qu'en est-il des articles des revues scientifiques francophones ? C'est là que le bât blesse. Ces dernières années, l'anglais a encore accru sa prédominance en tant que langue véhiculaire des sciences de la santé, faisant presque disparaître les autres langues des bases de données (fig. 1). De nombreuses revues en français basculent vers l'anglais, comme la revue *IRBM*, consacrée aux technologies biomédicales,<sup>2</sup> ou conservent la revue en français mais créent une revue « sœur » en anglais, qui seule est indexée dans PubMed, comme les *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*.<sup>3</sup> Les publications en français disparaissant des bases de données bibliographiques, et donc il en est de même des référencements bibliométriques. Publier en français est donc moins valorisé par les pouvoirs publics et moins valorisant pour les auteurs, aggravant encore le processus de décroissance.

Malgré sa prédominance, l'anglais est un frein, voire un obstacle à la lecture pour de nombreux professionnels de santé<sup>4</sup> français, et sans doute francophones. Les publications en français restent le chemin le plus court pour l'acquisition des connaissances. De plus, les ressources institutionnelles ou pédagogiques ne peuvent pas résoudre tous les problèmes, soit qu'elles

NICOLAS GRIFFON\*\*\*  
nicolas.griffon  
@chu-rouen.fr

MATTHIEU SCHUERS\*\*\*  
matthieu.schuers  
@chu-rouen.fr

GAËTAN KERDELHUE\*  
gaetan.kerdelhue  
@chu-rouen.fr

JULIEN GROSJEAN\*  
julien.grosjean  
@chu-rouen.fr

STÉFAN JACQUES DARMONI\*\*  
stefan.darmoni  
@chu-rouen.fr

\* Service d'informatique biomédicale, CHU de Rouen, Rouen, France

\*\* Inserm U1142, Paris ; Sorbonne Universités, UPMC université Paris-6, Paris ; université Paris-13, Sorbonne Paris Cité, Villetaneuse, France

\*\*\* Département de médecine générale, université de Rouen, Rouen, France

n'atteignent pas un niveau de spécialisation suffisant, soit qu'elles ne sont pas adaptées aux situations auxquelles sont confrontés les professionnels. Enfin, les articles de synthèse restent plébiscités par le lectorat francophone.<sup>5</sup> Les articles scientifiques en français ont donc encore toute leur utilité, et leur disparition serait potentiellement préjudiciable pour la mise à jour des connaissances et donc, *in fine*, pour la qualité des soins.

Des bases de données bibliographiques offrent depuis longtemps une large couverture de la littérature médicale. MedLARS a été créé en 1964,<sup>6</sup> puis s'est développé sous la forme de Medline en profitant de l'essor des télécommunications. Aujourd'hui, PubMed est la principale porte d'accès gratuite vers la littérature scientifique en santé. De nouveaux acteurs sont ensuite apparus sur le web : des bases de données bibliographiques et bibliométriques scientifiques généralistes comme Scopus (<http://www.scopus.com/>),<sup>7</sup> *Web of Science* (<https://www.webofknowledge.com/>),<sup>8</sup> ou le moteur de recherche *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>) qui présente des résultats intéressants en termes de couverture.<sup>9, 10</sup> Ces outils sont toutefois développés en anglais : ils tiennent peu compte des spécificités des autres langues et ne disposent pas toujours d'interfaces adaptées aux utilisateurs non anglophones. En Amérique latine, la base de données bibliographiques Lilacs (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) [<http://lilacs.bvsalud.org/en/>]<sup>11</sup> existe en trois langues : espagnol, portugais et anglais. En France, la principale base de données bibliographiques en sciences, technologies et médecine PASCAL, développée par l'Institut national de l'information scientifique et technique (INIST) depuis 1973 n'est plus mise à jour depuis fin 2014.<sup>12</sup> Il n'existe donc

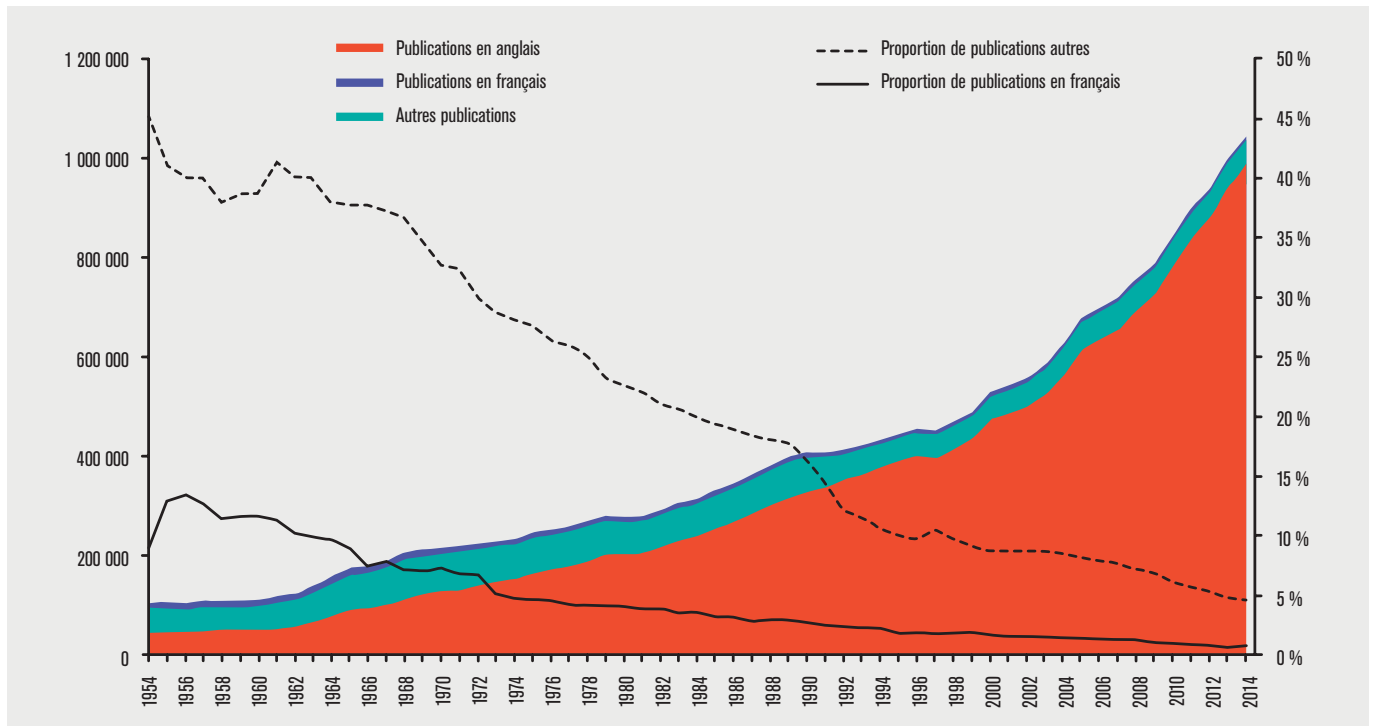


Figure 1. Nombre (échelle de gauche) et proportion (échelle de droite) de publications françaises dans PubMed, par année. Source : PubMed.

plus, à notre connaissance, de base de données bibliographiques à jour couvrant tous les domaines de la santé et prenant en compte les spécificités du français.

Pour donner plus de visibilité, de vitalité et rendre accessible la littérature médicale et paramédicale en français, le projet *Base de données bibliographiques en français* (BDBfr), financé par l'Agence nationale de la recherche (ANR) dans le programme *Technologies pour la santé* (TecSan), vise à créer une base de données bibliographiques en santé et en français, disponible gratuitement à travers un site Internet « LiSSa, Littérature scientifique en santé » (<http://www.lissa.fr>). Ce projet rassemble deux équipes académiques spécialisées en e-santé (le service d'informatique biomédicale du CHU de Rouen et le centre d'investigation clinique-innovation technologique [CIC-IT] de Lille) et trois acteurs industriels (un leader de l'édition scientifique, Elsevier Masson, et deux sociétés privées françaises innovantes, Alicante et SenseGates).

### D'où viennent les données bibliographiques ?

Les données bibliographiques de LiSSa proviennent soit directement des éditeurs, soit de la base de données PubMed produite par la *National Library of Medicine* (NLM) américaine. La NLM met gratuitement à disposition sur le web ses données bibliographiques déposées dans le domaine public.<sup>13</sup> On y trouve des

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

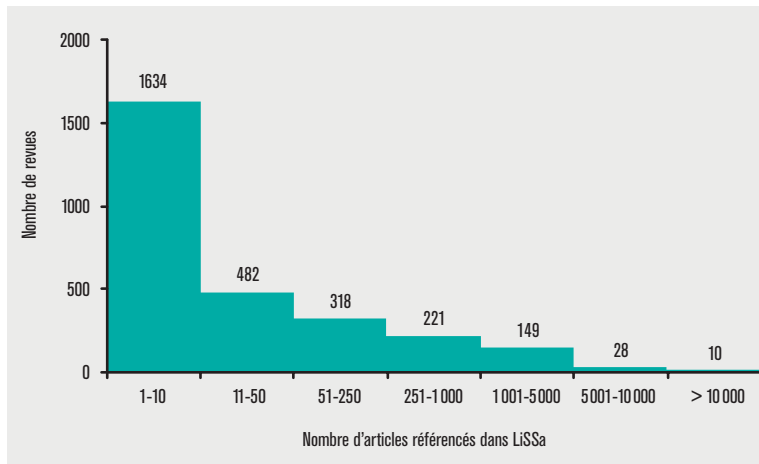
Le projet LiSSa a été partiellement financé par le programme TecSan de l'ANR, sous le nom de projet BDBfr, Base de données bibliographiques en français (n° ANR-14-CE17-0020). LiSSa est disponible gratuitement : <http://www.lissa.fr>.

données en langue française publiées depuis 1912 jusqu'à nos jours. Le nombre de ces publications par année décline chaque année depuis 1970 (n = 15924), jusqu'à nos jours (n = 8104). Pour chaque article, peu d'informations en langue française sont disponibles puisque le résumé et les mots-clés (*medical subject heading* [MeSH]) décrivant l'article sont exclusivement en anglais. Un programme spécifique a été développé pour permettre une mise à jour quotidienne de LiSSa avec les données issues de PubMed.

L'éditeur de journaux médicaux scientifiques proposant le plus de titres en langue française est aujourd'hui Elsevier Masson,<sup>14</sup> partenaire du projet. Les données bibliographiques d'Elsevier Masson disponibles au format numérique sont majoritairement postérieures à 2000. Certains des articles sont indexés dans PubMed et les données d'Elsevier Masson permettent un enrichissement de leur description (affiliations détaillées de tous les auteurs, résumés en français). Certains ne sont pas indexés dans PubMed et constituent de nouvelles entrées. Le partenariat avec Elsevier Masson nous a notamment permis d'indexer dans LiSSa plusieurs revues à destination des professions paramédicales, comme *Kinésithérapie*, *la revue* ou *L'Aide-soignante*.

Le Collège national des généralistes enseignants propose les données numériques de sa revue *exercer*. Cet organisme a été contacté afin de rendre ces >>>





**Figure 2.** Distribution des revues selon le nombre de références en français intégrées dans LiSSa.

données accessibles depuis LiSSa car les médecins généralistes sont considérés par le consortium comme un public pouvant être particulièrement intéressé par cet outil.

Un important travail manuel sur ces bases de données est nécessaire pour harmoniser les métadonnées afin de les intégrer aisément dans notre modèle de données.

### MODÈLE DE DONNÉES ET MOTEUR DE RECHERCHE

Le service d'informatique biomédicale du CHU de Rouen développe depuis de nombreuses années un catalogue de ressources<sup>1</sup> et un moteur de recherche associé.<sup>15</sup> Ces derniers ont constitué les éléments de base pour la création de LiSSa.

Le modèle de données du catalogue CISMeF était initialement prévu pour décrire des ressources Internet.<sup>16</sup> Il a dû être modifié et enrichi, de manière à pouvoir gérer des articles scientifiques et de formation continue contenus dans nos deux principales sources de données initiales : l'ensemble des références bibliographiques en langue française de PubMed (librement disponible) et d'Elsevier Masson. Nous nous sommes appuyés sur le *Dublin Core*<sup>17</sup> (<http://dublincore.org/>) et le *Learning Object Metadata* (LOM) [IEEE 1484.12.1 – 2002] à cette fin.

Le modèle de données sur lequel reposait le moteur de recherche sémantique du catalogue CISMeF ayant été modifié, nous avons dû adapter ce dernier. Il a fallu le transformer en moteur générique capable non plus d'interroger une base de données intégrant uniquement des ressources du Web, mais n'importe quelle base de données contenant tout type de documents, en l'occurrence, pour LiSSa, des citations d'articles.<sup>18</sup>

### ADAPTATIONS

Les premiers développements de LiSSa ont reposé sur l'interface de CISMeF. Quelques fonctionnalités ont toutefois été ajoutées.

L'analyse des métadonnées fournies par PubMed et Elsevier Masson a d'abord révélé que les métadonnées de langage de PubMed étaient parfois inexactes, avec des articles qui ne sont pas en français et pourtant étiquetés comme tels. Une première analyse a permis d'éliminer quelques dizaines d'erreurs (par exemple, certaines revues publient des articles dans diverses langues et l'étiquetage des langues est alors imprécis), mais il n'est pas possible d'être exhaustif.

Cette analyse a également permis d'adapter le modèle et le moteur de recherche avec la création de 12 nouveaux types d'informations (ou métadonnées) compatibles avec les standards existants (LOM et *Dublin Core*). Plus de 600 000 références en français publiées dans 2 769 journaux, dont *La Revue du Praticien*, ont été extraites de PubMed et intégrées dans LiSSa. PubMed ne dispose toutefois d'aucun résumé en français. Seule une minorité de ces journaux publie régulièrement en français tandis qu'une majorité publie des articles francophones de façon ponctuelle (fig. 2). Elsevier Masson a fourni des données sur plus de 200 000 références publiées dans 125 revues médicales en langue française. Au total, LiSSa compte 832 446 références d'articles. L'intersection entre le corpus PubMed francophone et les ressources Elsevier-Masson est de 51 413 références. Elsevier Masson a fourni 80 535 résumés, dont 32 310 concernent des articles référencés dans PubMed. La généralité du modèle de données nous a permis d'intégrer sans difficulté les références publiées dans *exerçer*, soit 704 références. Une description de l'ensemble des références est disponible dans le **tableau ci-contre**, ainsi qu'un détail sur les données postérieures à 2000.

**TABEAU. DESCRIPTION DU CONTENU DE LISSA**

	Total (y compris <i>exerçer</i> )	PubMed total	Elsevier Masson (à l'exclusion des données déjà présentes dans PubMed)
Références	832 446	677 259	154 483
Références postérieures à 2000	265 195	129 014	135 477
Revues	2 842	2 769	125
Revues en cours de publication	166	100	65

# LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

## EN DÉBAT



Il est possible d'exporter des références vers des logiciels de gestion bibliographique et d'utiliser des filtres dynamiques (facettes) pour préciser les résultats.

### Plus de 800 000 références en français

Ce travail a permis de mettre à la disposition du grand public une base de données bibliographiques intégralement en français, LiSSa (fig. 3). Cette base de données rassemble plus de 800 000 références bibliographiques, ce qui en fait, à notre connaissance, la base de données bibliographiques en langue française du domaine de la santé la plus riche.

### FORCES ET FAIBLESSES

Le contenu de LiSSa est sa principale force : plus de références que les standards du domaine (à l'exclusion de *Google Scholar*, dont la ligne éditoriale est difficile à appréhender), des références plus riches avec plus de métadonnées en français (résumé, affiliation des auteurs...), une couverture plus large que la biologie/santé, avec l'inclusion de ressources à destination des professions paramédicales. L'ensemble étant rédigé en français est plus accessible pour les professionnels francophones et plus à même de répondre à leurs besoins d'information. Quoique cette base de données s'adresse en particulier aux médecins, généralistes<sup>4</sup> ou pas, qui lisent de la documentation en français plutôt qu'en anglais, elle s'adresse également aux autres professionnels de santé puisque LiSSa intègre des revues spécialisées paramédicales qui, pour la plupart, ne sont pas sélectionnées par Medline.

**Figure 3.**  
Capture d'écran  
de l'interface  
de la version 1  
de LiSSa.

Cette force de LiSSa, du contenu en français pour des professionnels francophones, constitue également sa principale faiblesse. Les dernières avancées de la science sont publiées en anglais avant d'être un jour, éventuellement, publiées en français. Il est néanmoins très facile de transposer la requête effectuée dans LiSSa à PubMed, ouvrant ainsi l'accès à ce type d'articles. Par ailleurs, un des objectifs du projet est de participer au dynamisme des publications en langue française en leur offrant une visibilité qui aujourd'hui leur fait défaut. Ce dynamisme ne permettra jamais au français de (re) devenir une langue majeure de communication scientifique, mais à un niveau plus pragmatique, pour les professionnels exerçant en français, on peut espérer que les revues de synthèse se fassent plus régulièrement en langue française et offrent une meilleure couverture de l'exercice médical et paramédical.

### PERSPECTIVES

Une évaluation ergonomique a été réalisée et a permis d'aboutir à la formulation de recommandations. Leur implémentation permettra, à terme, de garantir l'utilisabilité de LiSSa, afin de faciliter sa prise en main et son appropriation. La mise en place d'un info-bouton<sup>19</sup> permettant de transposer les requêtes à d'autres sources d'information, comme CISMef (ressources web gratuites) ou PubMed (littérature anglophone), va voir le jour très prochainement.

Par ailleurs, LiSSa doit être étendue dans trois dimensions dans les deux prochaines années : >>>


– intégrer des critères bibliométriques en libre accès (comme Scimago<sup>20</sup>, par exemple). En effet, peu de revues en langue française sont prises en compte lors des évaluations bibliométriques des professionnels de santé. LiSSa pourrait participer, à terme, à l'élargissement du référencement des publications ;

– permettre une recherche d'informations, en premier lieu sur les résumés en français mais également sur le texte intégral des articles en libre accès ;

– intégrer les revues en langue française des autres éditeurs scientifiques, en gardant à l'esprit qu'Elsevier Masson couvre environ deux tiers des revues scientifiques de santé en français. À ce titre, l'éditeur Global Média Santé devrait bientôt nous fournir des données concernant ses revues : cela permettra, d'une part, d'enrichir les références de *La Revue du Praticien*, déjà intégrées par PubMed, avec notamment les résumés en français et, d'autre part, de référencer *La Revue du Praticien Médecine générale*, *Le Concours médical*, *La Revue française du dommage corporel* et l'édition française du *Journal of Clinical Oncology*.

Une collaboration avec Lilacs,<sup>11</sup> l'équivalent sud-américain de LiSSa, a déjà été engagée. L'extension du MeSH développée par BIREME, le *Descriptores en Ciencias de la Salud* (DeCS),<sup>21</sup> sera utilisée pour l'indexation des articles dans LiSSa... et dans CISMef<sup>1</sup> par la même occasion. Cette terminologie a donc été intégrée dans notre serveur terminologique inter-lingue HeTOP (<http://www.hetop.eu/>) et sera prochainement traduite en français.

En septembre 2015, LiSSa a été intégrée à la formation des étudiants en médecine de la faculté de Rouen au niveau de la deuxième année d'études et du troisième cycle de médecine générale. Une action spécifique de

formation a été menée dans les départements de médecine générale de Lille et de Nice, ainsi qu'à la Cité de la santé et dans une école de kinésithérapie de Berck pour les autres professionnels de la santé, qui seront sans doute plus intéressés par les 72 nouvelles revues intégrées dans LiSSa jusque-là non sélectionnées par Medline. L'effort de formation dans les départements français de médecine générale sera poursuivi dans les années à venir. Nous espérons mettre en place une formation dans la moitié des facultés de médecine françaises avant la fin du projet (fin 2017). Une collaboration avec l'Agence universitaire de la francophonie pourrait permettre une extension à l'ensemble des pays francophones. 

### Remerciements

Nous remercions vivement Laetitia Rollin, Ferdinand Dhombres, Séverine Loiseau, Laura Douze, Romaric Marcilly, Olivier Chabot, Philip Woodall, David Delerue, Dominique Dutoit, Badisse Dahamna, Jean-François Gehanno, membres du consortium BDBfr, pour leur participation à la création de LiSSa.

### RÉFÉRENCES

- Darmoni SJ, Leroy JP, Baudic F, Douyère M, Piot J, Thirion B. CISMef: a structured health resource guide. *Methods Inf Med* 2000;39:30-5.
- Vermandel M. IRBM, une nouvelle ère ? *IRBM* 2012;33:241-2.
- Plaud B, Ashenoune K, Beaulieu P, Beloeil H, Charbit B, Constantin JM, et al. Ce n'est qu'un au revoir. *Ann Fr Anesth Réanim* 2014;33:611-4.
- Bras PL, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament. [www.ladocumentationfrancaise.fr](http://www.ladocumentationfrancaise.fr) ou <http://bit.ly/2c7Zs7q>
- Chnelweiss H. À quoi sert donc une revue scientifique en langue française ? *Med Sci* 2014;30:7-8.
- Dee CR. The development of the Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLARS). *J Med Libr Assoc* 2007;95:416-25.
- Jamali J, Salehi-Marzijarani M, Ayatollahi SM. Factors affecting journal quality indicator in Scopus (SCImago Journal Rank) in obstetrics and gynecology journals: a longitudinal study (1999-2013). *Acta Inform Med* 2014;22:385-8.
- Levay P, Ainsworth N, Kettle R, Morgan A. Identifying evidence for public health guidance: a comparison of citation searching with Web of Science and Google Scholar. *Res Synth Methods* 2016;7:34-45.
- Henderson J. Google Scholar: a source for clinicians? *CMAJ* 2005;172:1549-50.
- Gehanno JF, Rollin L, Darmoni S. Is the coverage of Google Scholar enough to be used alone for systematic reviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13:7.
- Moreira MA, Lustosa AM, Dutra F, Barros EO, Batista JB, Duarte MC. Public humanization policies: integrative literature review. *Cien Saude Colet* 2015;20:3231-42.
- <http://www.inist.fr/?Francis-et-Pascal-en-libre-acces>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/home/about/policies.shtml>
- <http://www.speps.pro/index.php/les-adherents/les-editeurs>
- Darmoni SJ, Thirion B, Leroy JP, et al. DocCISMef: a search tool based on «encapsulated» MeSH thesaurus. *Stud Health Technol Inform* 2001;84:314-8.
- Thirion B, Loosli G, Douyère M, Darmoni SJ. Metadata element set in a quality-controlled subject gateway: a step to a health semantic Web. *Stud Health Technol Inform* 2003;95:707-12.
- Weibel SL, Koch T. The Dublin Core Metadata Initiative. *D-Lib Magazine* 2000. <http://www.dlib.org/dlib/december00/weibel/12weibel.html>
- Griffon N, Schuers M, Soualmia LF, et al. A search engine to access PubMed monolingual subsets: proof of concept and evaluation in French. *J Med Internet Res* 2014;16:e271.
- Darmoni SJ, Pereira S, Névéal A, et al. French Infobutton: an academic and... business perspective. *AMIA Annu Symp Proc* 2008:920.
- Falagas ME, Kouranos VD, Arenticibia-Jorge R, Karageorgopoulos DE. Comparison of SCImago journal rank indicator with journal impact factor. *FASEB J* 2008;22:2623-8.
- Pereira TA, Montero EF. DeCS terminology and the new rules on orthography of Portuguese language: guidelines for an update. *Acta Cir Bras* 2012;27:509-14.



ANTHONY  
GONÇALVES\*  
DOMINIQUE  
MARANINCHI\*  
JEAN-PAUL  
VERNANT\*\*

\* Département  
d'oncologie médicale  
et centre de  
recherche sur  
le cancer, institut  
Paoli-Calmettes,  
Inserm U1068,  
CNRS 7258,  
Aix-Marseille  
Université,  
Marseille, France

\*\* Service  
d'hématologie  
clinique, hôpital  
Pitié-Salpêtrière,  
université  
Pierre-et-Marie-Curie,  
Paris, France  
jean-paul.vernant  
@aphp.fr

A. Gonçalves déclare  
des liens d'intérêts  
sans rapport avec  
cette publication :  
invitations à des  
congrès (Roche,  
Novartis, Amgen,  
Pfizer) et des  
rémunérations  
personnelles comme  
consultant (Roche,  
Novartis) ou pour  
des interventions  
dans des conférences  
(Roche, Novartis,  
EISAI).

D. Maraninchi et  
J.-P. Vernant  
déclarent n'avoir  
aucun lien d'intérêts.

**Prix des médicaments.** La définition du prix des médicaments du cancer, longtemps considérée comme complexe et obscure, a pris une dimension médiatique inattendue avec le lancement de plusieurs campagnes publiques « chocs » interpellant l'opinion publique sur les risques potentiels que l'inflation dans ce domaine fait peser sur l'accès aux soins pour tous.

## Médicaments du cancer : les raisons de la colère

**L'**augmentation exponentielle et inquiétante du coût des médicaments anticancéreux soulève plusieurs interrogations que nous essaierons d'aborder successivement. Quel est le contexte médical en oncologie et quelle est la réalité de ces augmentations ? Sont-elles justifiées ? Quelles solutions peut-on proposer ?

### Nouvelles thérapeutiques, l'augmentation des prix et ses conséquences

La prise en charge des cancers connaît depuis ces vingt dernières années de profondes transformations avec notamment l'émergence de nouveaux traitements dont certains ont déjà commencé à améliorer de façon parfois spectaculaire la survie et la qualité de vie des patients. D'un point de vue mécanistique, les principales innovations en cours de développement comprennent le traitement ciblé et rationalisé des anomalies génomiques tumorales, dont les technologies d'analyse moléculaire à haut débit permettent une mise en évidence de plus en plus complète et rapide, ainsi que des approches de régulation subtile du micro-environnement tumoral, incluant notamment les processus de contrôle immunologique de la prolifération tumorale.

### Croissance exponentielle des prix

Si le développement pharmaceutique paraît plus dynamique que jamais, avec près de 2000 molécules en cours d'investigation, on assiste dans le même temps à une augmentation massive des dépenses en médicaments anticancéreux qui dépassent, selon une estimation récente, les 100 milliards de dollars au niveau mondial.<sup>1</sup> Un des éléments majeur de cette inflation reste l'augmentation exponentielle du prix de ces médicaments (v. figure).

Ainsi, une équipe du Royaume-Uni a montré que le coût moyen des traitements anticancéreux était passé de 20,6 % du produit intérieur brut (PIB) par habitant entre 1990 et 1995 à 141,7 % entre 2010 et 2014.<sup>2</sup> De même, des données récentes indiquent que le coût mensuel médian de ces traitements aux États-Unis est passé de moins de 200 dollars à près de 10000 dollars entre 1975 et 2014.<sup>3</sup> Dans ce dernier pays où, malgré le récent *Affordable Care Act* du président Obama, près de 10 % de la population n'ont toujours aucune assurance médicale,<sup>4</sup> ce sont plusieurs millions de personnes qui sont donc exclues du bénéfice potentiel de ces nouveaux traitements. De plus, même chez les personnes bénéficiaires d'une assurance, le « reste à charge » des traitements du cancer atteint des proportions inégalées, pouvant conduire à un endettement majeur

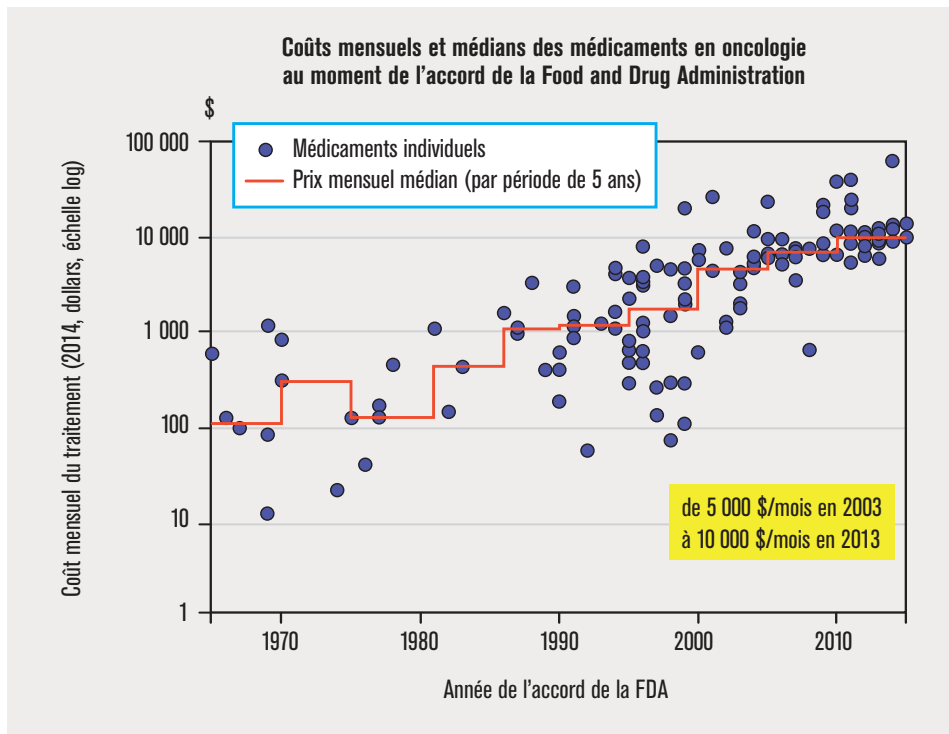
et à des faillites civiles, avec la description d'un nouvel effet secondaire des thérapeutiques anticancéreuses : la toxicité financière. Celle-ci se définit par la charge financière objective des traitements associée à la détresse subjective qui s'y associe, et a été récemment démontrée comme étant associée à une altération de la qualité de vie et à une détérioration des résultats médicaux.<sup>5</sup>

### Une menace pour l'accès universel aux avancées thérapeutiques

Si en France, grâce à l'existence d'un système socialisé d'assurance maladie, ce type d'« effets secondaires » n'est pas encore un problème, dans d'autres pays européens la croissance du prix des médicaments anticancéreux est susceptible d'induire des retards, des limitations ou même des défauts de remboursement de certaines innovations médicales, pourtant reconnues comme efficaces et à l'origine de gains significatifs en survie et en qualité de vie.<sup>6</sup> Ainsi, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), organisme de régulation britannique, a récemment refusé le remboursement de plusieurs molécules à l'efficacité reconnue par lui-même, au prétexte que, dans un contexte aux ressources limitées, le prix à payer pour une année de vie de bonne qualité gagnée (le fameux *Quality-Adjusted Life Year* [QALY]) était trop élevé.<sup>a, b</sup> Si en France >>>

# SANTÉ & SOCIÉTÉ

## MÉDICAMENTS DU CANCER



**Figure.** D'après Peter B. Bach, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA.

une telle décision, rendue sur des critères purement médico-économique, n'est pas encore à l'ordre du jour, les prix croissants des nouveaux médicaments anticancéreux contribuent à mettre un peu plus de pression sur un système de sécurité sociale déjà fragilisé (v. tableau). Dans ce contexte, plusieurs spécialistes en onco-hématologie ont ces dernières années collectivement exprimé leur crainte que les prix exorbitants des nouveaux anticancéreux puissent menacer l'accès universel aux progrès thérapeutiques émergents.<sup>7-9</sup> En France, un appel de 110 professeurs des universités, oncologues et hématologues, a été suivi par plusieurs pétitions et campagnes d'interpellation publique portées par la Ligue contre le cancer ou plus récemment Médecins du monde.<sup>c</sup>

### Pourquoi une telle inflation des prix ?

#### Le coût de la recherche et du développement des médicaments ?

Le débat est particulièrement centré sur la question de la justification de

ces prix exorbitants. Pour l'industrie pharmaceutique, la raison essentielle et régulièrement évoquée est l'importance des coûts en recherche et développement (R&D), estimée à plus d'un milliard d'euros pour un nouveau médicament enregistré. Outre le fait que cette évaluation, issue d'une officine elle-même largement financée par l'industrie pharmaceutique, reste très controversée,<sup>10</sup> il apparaît dans tous les cas que les sommes consacrées à la R&D (environ 14 % du chiffre d'affaires du *Big Pharma*) sont très inférieures à celles dédiées aux activités de promotion.<sup>11</sup> De plus, l'industrie pharmaceutique, et tout particulièrement l'activité « oncologie », est devenue l'un des secteurs industriels les plus profitables, offrant aux actionnaires les rémunérations les plus élevées (plus de 20 % de taux de profit net, plus que le secteur financier, le luxe ou les technologies électroniques !).<sup>d</sup> Par ailleurs, la nature de l'activité de R&D pharmaceutique s'est profondément transformée : initialement largement internalisée et essentiellement fondée sur des approches de

screening aléatoires, longues et laborieuses, elle est à l'heure actuelle dominée par la mise au point rationalisée d'inhibiteurs enzymatiques ou d'anticorps monoclonaux dirigés vers des cibles biologiques spécifiques, souvent identifiées par des équipes académiques, dont les recherches fondamentales et/ou de transfert ont été financées par les deniers publics. Ces travaux sont en outre assez souvent réalisés dans le cadre de petites entreprises indépendantes, dites *start-up*, qui ne sont rachetées par l'industrie pharmaceutique que lorsque les résultats d'un candidat-médicament sont suffisamment prometteurs pour justifier un développement futur. Enfin, alors que l'industrie du médicament prétend que le développement des innovations est de plus en plus long et coûteux, au contraire, les étapes habituelles du développement clinique ont connu des modifications majeures, qui tendent à raccourcir le temps jusqu'à enregistrement et donc à diminuer les coûts tout en augmentant la durée de protection des brevets. La traditionnelle séquence phase I (détermination de la dose), phase II (évaluation de l'activité dans des groupes de tumeurs spécifiques), phase III (démonstration de l'efficacité par rapport à un comparateur de référence) n'est plus la règle. Ainsi, en 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) nord-américaine a enregistré le crizotinib, un inhibiteur de kinase spécifique, dans les cancers du poumon avec réarrangement moléculaire ALK, sur la base d'études de phase I/II incluant quelques centaines de patients, seulement 4 ans après les premières données décrivant la protéine de fusion, cible du traitement.<sup>12</sup> De même, le développement actuel des immunothérapies s'est limité à de grandes études de phase I incluant plusieurs cohortes de tumeurs spécifiques, évaluant à la fois dose, tolérance et efficacité qui ont fait disparaître la phase II, accélérant ainsi la route vers l'enregistrement.<sup>13</sup> D'autres aspects réglementaires contribuent à la réduction des délais d'accès au marché, ainsi en est-il de la possibilité qu'offrent les

a. <http://bit.ly/2jrZQRv>  
b. <http://bit.ly/2dW4ZQd>  
c. <http://bit.ly/23KlsK8> ; <http://bit.ly/1YUqMqD> ; <http://bit.ly/1sBAELn>  
d. <http://bit.ly/2k4lcU5>  
e. <http://bit.ly/2iWoLhu>

### EXEMPLES DE PRIX DE QUELQUES THÉRAPIES CIBLÉES INNOVANTES

	Thérapeutiques innovantes	Cible	Indication	Prix annuel (euros)
Parentéral*	cétuximab	anticorps anti-EGFR	cancer colorectal métastatique	34 670,59
	bévacizumab	anticorps anti-VEGF	cancer du sein métastatique cancer colorectal métastatique cancer du poumon métastatique cancer ovarien avancé cancer du col avancé	37 784,07
	ipilimumab	anticorps anti-CTLA4	mélanome métastatique	51 458,40**
	trastuzumab	anticorps anti-HER2	cancer du sein métastatique cancer du sein localisé cancer de l'estomac métastatique	24 118,16
	trastuzumab emtansine	anticorps conjugué anti-HER2	cancer du sein métastatique résistant au trastuzumab	71 375,90
	pertuzumab	anticorps anti-HER2	cancer du sein métastatique	55 504,51
Per os	imatinib	inhibiteur tyrosine kinase BCR/ABL, PDGFR, KIT	LMC, LAL, SHE/LCE, GIST, DFSP	28 134,72
	géfitinib	inhibiteur tyrosine kinase EGFR	cancer du poumon métastatique	26 993,76
	lapatinib	inhibiteur tyrosine kinase HER2/EGFR	cancer du sein métastatique	33 283,02
	crizotinib	inhibiteur tyrosine kinase ALK	cancer du poumon métastatique	66 494,28
	évérolimus	inhibiteur mTOR	cancer du sein métastatique cancer du rein métastatique cancer neuroendocrine métastatique	42 001,32

**Tableau.** \* pour un poids de 60 kg ou une surface corporelle de 1,6 m<sup>2</sup> ; \*\* 4 injections seulement (entretien non compris) ; \*\*\* toujours administré en association au trastuzumab ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; SHE/LCE = syndrome hyperéosinophilique leucémie chronique à éosinophiles ; GIST = *gastro-intestinal stromal tumor*, DFSP = dermatofibrosarcome *protuberans* (sarcome de Darier-Ferrand).

agences de régulation d'enregistrer de façon conditionnelle les médicaments sur la base de critères de jugement intermédiaire (réponse complète histologique ou survie sans maladie plutôt que survie globale)<sup>14</sup> ou encore de la procédure d'évaluation accélérée de la FDA permise par l'obtention du statut d'innovation thérapeutique de rupture (*breakthrough therapy designation*).<sup>15</sup>

#### La nécessité de récompenser l'innovation ?

Un autre point soulevé par l'industrie pharmaceutique pour justifier des

prix élevés serait la nécessité de récompenser l'innovation et l'efficacité. Cependant, une étude nord-américaine récente portant sur 51 nouvelles molécules enregistrées en oncologie par la FDA entre 2009 et 2013 n'a pas retrouvé d'association significative entre le caractère innovant ou l'activité antitumorale et le prix.<sup>16</sup>

#### Un « marché » rétréci ?

Enfin, une explication récemment avancée tient au rétrécissement du marché qui serait lié à l'émergence de la segmentation génomique des

cancers et à la médecine de précision, où les thérapeutiques ciblées ne sont appliquées qu'à des petites populations de tumeurs porteuses d'anomalies moléculaires spécifiques, ce qui justifierait des prix élevés compensatoires. Cependant, ce concept de médecine de précision peut également conduire à l'extension inattendue des indications lorsqu'une même anomalie génomique est trouvée, à faible fréquence, certes, mais dans de nombreux types tumoraux. Enfin, des immunothérapies d'émergence récente qui, >>>



à l'inverse des traitements ciblés, multiplient les indications dans un large panel de cancers et de façon non restreinte par des anomalies moléculaires, battent des records de prix.

La conclusion est donc plutôt que les industriels déterminent le prix des médicaments essentiellement sur la base de ce que le marché local peut tolérer. Cette hypothèse est renforcée par une étude récente qui a examiné les prix de 31 médicaments anticancéreux dans 16 pays européens, plus la Nouvelle-Zélande et l'Australie et trouve des variations pouvant aller jusqu'à 388 %, en soulignant au passage l'opacité de la procédure de fixation des prix elle-même !<sup>17</sup>

### Quelles solutions sont envisageables ?

#### Quel type d'évaluation ?

En France, la fixation du prix vient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et est de la responsabilité du Comité économique des médicaments et des produits de santé (CEPS), sur la base de l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) déterminée par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé. Il s'agit donc d'une procédure qui s'appuie principalement sur la valeur du médicament et son utilité clinique supposée. Cela constitue un élément très positif, qu'il faut continuer à améliorer, et de ce point de vue la mise à disposition d'échelles standardisées d'évaluation du bénéfice clinique par les principales sociétés savantes d'oncologie, européenne (ESMO) et nord-américaine (ASCO), devrait être un outil d'intérêt.<sup>18, 19</sup>

Cependant, si une évaluation précise du bénéfice clinique est essentielle pour pouvoir juger de la pertinence de son remboursement et peut avoir une utilité dans la discussion du prix, elle ne peut en aucun cas être l'élément déterminant de la fixation de ce prix. En effet, conférer aux médicaments les plus performants, et donc les plus utiles, les prix les

plus élevés pourrait conduire à rendre problématique leur nécessaire accès universel. Depuis peu, la procédure française prend également en compte une analyse médico-économique fournie par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Cependant, à la différence du NICE britannique, cette évaluation n'est pas l'élément central qui décide ou non du remboursement. Finalement, la procédure aboutit à la fixation d'un prix public et donc d'un remboursement par l'assurance maladie.

Par ailleurs, si le médicament est réservé à l'usage hospitalier – une situation de moins en moins fréquente avec le développement des thérapies orales –, il peut être inscrit, s'il est jugé « innovant » (avec une ASMR suffisamment importante) sur une « liste en sus » (de la facturation du séjour, ou « groupe homogène de séjour » [GHS]), ce qui permet le remboursement à 100 % à l'hôpital prescripteur. Cela permet d'assurer l'accès à l'innovation sans grever démesurément le budget de l'hôpital en question. L'élément notable de ce processus complexe est que l'étape pratique et ultime de fixation du prix se fait dans un face-à-face entre l'administration publique et l'industriel sous le sceau de l'opacité la plus totale : opacité sur les coûts de R&D du médicament candidat, opacité sur les termes de la négociation, et en l'absence de tout représentant des médecins et des patients.

#### Une transparence nécessaire

L'un des éléments clefs de toute réforme à venir est donc l'obtention de la part des industriels de la transparence sur les coûts de R&D des médicaments. Cette information permettrait de prendre en compte les investissements réels dans ce domaine, mais aussi la contribution d'un financement public lorsque celui-ci a participé à la recherche ou à des étapes du développement thérapeutique, et donc d'aboutir à la définition d'un prix juste et équi-

table. Il faut noter qu'une telle approche, loin d'être maximaliste, est actuellement sérieusement considérée par de nombreux États des États-Unis, certains proposant même de rendre publics les profits effectivement réalisés par les compagnies pharmaceutiques, pour rendre l'évaluation encore plus transparente.<sup>20</sup> La transparence doit également concerner la procédure permettant de définir les prix en y associant des représentants des médecins et des patients. La tenue récente d'un débat public autour de cette question, le 28 janvier 2016 à l'institut Paoli-Calmettes de Marseille, a permis de constater l'intérêt d'une confrontation démocratique sur le sujet.<sup>6</sup>

### TOUS LES PAYS DEVRAIENT AVOIR ACCÈS À L'INNOVATION

Au-delà de la situation française, il est nécessaire de réfléchir également à des solutions permettant l'accès de tous les pays, quel que soit leur niveau de développement économique, aux innovations thérapeutiques. Il n'existe aucune justification acceptable sur le plan éthique à ce que la guérison d'un cancer du sein HER2-positif grâce au trastuzumab ne soit pas possible dans un pays du tiers-monde et même dans certains pays européens selon une récente étude de l'ESMO.<sup>18</sup> De la même façon on souhaiterait que le bénéfice de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique ne soit pas limité aux seuls malades des pays à haut niveau de ressources. Parmi les outils disponibles dans ce domaine, la licence obligatoire, qui permet de produire et d'utiliser biosimilaires et génériques avant la date d'expiration du brevet, doit être utilisée chaque fois que nécessaires, dès lors que l'accès aux médicaments indispensables est remis en cause par les prix exigés. ☞

### RÉSUMÉ MÉDICAMENTS DU CANCER : LES RAISONS DE LA COLÈRE

L'émergence récente de thérapeutiques innovantes en cancérologie s'accompagne d'une inquiétude croissante concernant l'augmentation parallèle de leur prix. Cette inflation rapide, déjà à l'origine, aux États-Unis, d'inégalités patentes dans l'accès aux soins et du phénomène de toxicité financière des anticancéreux, pourrait à brève échéance augmenter de façon dangereuse les contraintes financières pesant sur notre système d'assurance sociale. Alors que les prix élevés sont présentés par l'industrie comme inéluctablement rattachés aux coûts majeurs en recherche et développement, les changements de paradigmes récents dans ce domaine (identification rationalisée

et souvent académique des cibles d'intérêt, procédures d'enregistrement accéléré ou conditionnel, indication trans-organes favorisée par la médecine de précision, et développement très large des approches d'immunothérapie) remettent en cause ces arguments. Dans ce contexte, les médecins comme la société civile et les patients réclament que soit défini de façon transparente un juste prix de ces innovations thérapeutiques.

### SUMMARY CANCER MEDICINES: REASONS FOR ANGER

The recent emergence of innovative therapeutics in oncology parallels growing concerns about their soaring prices. In the USA, this rapid inflation has already resulted in

major inequalities in the access to cancer care and in the development of the so-called "financial toxicity", whereas in France it could dangerously threaten the social insurance system. According to the pharmaceutical industries, high prices are primarily justified by major investments in research and development but recent paradigmatic changes in this sector (rationalization of target identification, frequently originating from academic research teams, accelerated or conditional registration procedures, precision medicine with molecular-driven rather than histology-based indication, and large dissemination of immunotherapies) are challenging such a perspective. In this context, physicians, civil society and patients are increasingly supporting transparency in a fair process of drug pricing.

### RÉFÉRENCES

1. IMS Health Institute. Developments in cancer treatments, market dynamics, patient access and value: Global Oncology Trend Report 2015. <http://bit.ly/2iNoo5r>
2. Savage P, Mahmoud S. Development and economic trends in cancer therapeutic drugs: a 5-year update 2010-2014. *Br J Cancer* 2015;112:1037-41.
3. Saltz LB. Perspectives on cost and value in cancer care. *JAMA Oncol* 2016;2:19-21.
4. Obama B. United States health care reform: progress to date and next steps. *JAMA* 2016;316:525-32.
5. Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:980-6.
6. Ades F, Senterre C, Zardavas D, et al. An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: the trastuzumab case. *Eur J Cancer* 2014;50:3089-97.
7. Experts in chronic myeloid leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013;121:4439-42.
8. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, et al. In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 996-1000.
9. Gonçalves A, Maraninchi D, Vernant JP. Challenging the soaring price of cancer medicines: a call for equity and transparency. *Ann Oncol* 2016;27:1812-3.
10. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ* 2012;345: e4348.
11. Gagnon MA, Lexchin J. The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States. *PLOS Med* 2008;5:e1.
12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
13. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134-44.
14. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2438-41.
15. Shea M, Ostermann L, Hohman R, et al. Regulatory watch: Impact of breakthrough therapy designation on cancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:152.
16. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 2015;1:539-40.
17. Vogler S, Vitry A, Babar ZU. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 2016;17:39-47.
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-73.
19. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015;33:2563-77.
20. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. State initiatives to control medication costs--can transparency legislation help? *N Engl J Med* 2016;374:2301-4.

## URGENCES PROCTOLOGIQUES

### DOSSIER ÉLABORÉ SELON LES CONSEILS SCIENTIFIQUES DU D<sup>r</sup> VINCENT DE PARADES

Service de proctologie  
médico-chirurgicale,  
groupe hospitalier  
Paris-Saint-Joseph,  
Paris, France  
[lhafit@hpsj.fr](mailto:lhafit@hpsj.fr)

V. de Parades  
déclare n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

L'auteur remercie les  
équipes du service  
d'accueil des  
urgences et du  
service de proctologie  
médico-chirurgicale  
du groupe hospitalier  
de Paris-Saint-Joseph  
pour leur contribution  
majeure à la prise en  
charge de ces  
patients.

### RÉFÉRENCE

1. Battin J.  
Médecins et  
malades célèbres.  
Paris : Éditions  
Glyph, 2009 : 23.



Thrombose hémorroïdaire externe

« La science de l'art médical est la plus éminente de toutes les sciences, la plus importante par sa puissance et ses dangers, la plus utile de toutes parce que tous en ont besoin »<sup>1</sup> Ali ibn Abbas al-Majusi

**L**es urgences proctologiques sont fréquentes et rarement vitales, mais la gêne est souvent majeure, et l'anxiété des patients très grande. Ces urgences se manifestent d'une façon banale, qu'il s'agisse de douleurs ou de saignements, par exemple. Leurs causes en sont nombreuses et variées, mais, là encore, bien banales, à commencer par la pathologie hémorroïdaire, la fissure ou les suppurations anales. De surcroît, leur cause peut être retrouvée dans la plupart des cas d'emblée à partir d'un interrogatoire simple et d'un examen clinique rapide. Une décision thérapeutique immédiate soulage aisément la majorité des patients. Le médecin traitant peut donc gérer la plupart de ces urgences, et ce serait un grand service à rendre aux patients s'il pouvait les prendre en charge. C'est l'idée de ce dossier dont l'objectif est de démocratiser ces urgences pour tous.

**Vincent de Parades**

## Douleurs proctologiques aiguës

# Une urgence à éliminer, la suppuration anale

**DOMINIQUE BOUCHARD, FRANÇOIS PIGOT**

Service de proctologie, maison de santé protestante, Talence, France

proctobouc@gmail.com

D. Bouchard déclare avoir des liens avec MSD et AbbVie.

F. Pigot déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

**E**n France, la prévalence des symptômes proctologiques est élevée en médecine générale (16 %) ; la sous-déclaration par les patients (23 % abordés spontanément) et la sous-évaluation par le médecin sont fréquentes (un examen proctologique n'est proposé que dans 58 % des cas).<sup>1</sup> Le motif de consultation le plus fréquent est la douleur (68 %), devant les saignements (52 %), le prurit (44 %), la tuméfaction (48 %) et les troubles de la continence (16 %).<sup>1</sup>

### Gérer l'urgence

La suppuration anale est l'urgence à éliminer. Elle peut être évoquée devant des signes infectieux et des signes pelviens comme une dysurie ou un blocage du transit, mais ces signes sont inconstants et parfois tardifs. L'évolution vers la gangrène est suspectée devant des taches cutanées noirâtres, un œdème du périnée s'étendant en inguino-scrotal, la perception d'un crêpitement sous la peau. Le terrain est important à prendre en compte : lors de la grossesse, une suppuration peut mettre en péril la mère et le fœtus et nécessiter la concertation avec l'obstétricien ; chez les patients diabétiques et les vieillards, les suppurations périnéales peuvent être d'évolution torpide et rapidement défavorable ; chez les malades immunodéprimés, notamment les patients aplasiques sous chimiothérapie, il faut être très prudent car une simple fissuration anale peut se transformer en suppuration ; le malade vasculaire, polymédicamenté, sous anticoagulant, est aussi un malade difficile à gérer en urgence.

Le diagnostic causal d'une douleur anale n'est pas toujours facile lors de la première consultation. Si une pathologie grave n'a pas pu être éliminée, il est préférable d'hospitaliser le patient afin de réaliser un bilan complémentaire, voire de l'examiner sous anesthésie générale. À l'inverse, chez un patient sans antécédent notable, sans aucun signe de gravité, et après un examen clinique de bonne qualité ne permettant pas de poser un diagnostic précis, il est possible de réévaluer la situation après quelques jours de traitement symptomatique. Toutefois, il faut prévenir le patient qu'il doit consulter rapidement si apparaissent des signes de gravité : masse périnéale, fièvre, dysurie, blocage fécal, ou majoration de la douleur.

En cas de suppuration, prescrire un traitement antibiotique par voie locale ou générale ne guérit jamais le patient. Au mieux, les symptômes régressent temporaire-

ment, au pire, apparaît à bas bruit une gangrène gazeuse périnéale pouvant engager rapidement le pronostic vital, même chez un sujet jeune.

### Diagnostic et traitement des douleurs aiguës

#### Suppurations anopérinéales

Une suppuration est évoquée devant une douleur pulsatile, continue, insomnante. Il ne faut pas attendre la fièvre, rarement présente ou des signes de gravité (blocage fécal, dysurie). L'inspection recherche des cicatrices, des orifices cutanés, un écoulement purulent au niveau de l'orifice anal ou au niveau périnéal. L'inspection et la palpation du périnée identifient une masse ou une induration rougeâtre, parfois centrée par une zone plus pâle fluctuante mais aussi une simple déformation de l'architecture de la région péri-anale (fig. 1). Un bombement douloureux au toucher anorectal évoque un abcès siégeant dans l'épaisseur de la paroi du haut canal anal et/ou du rectum. Les suppurations péri-anales sont le plus souvent dues à une pathologie anorectale (71 %).<sup>2</sup> Le point de départ est alors le plus souvent l'infection d'une glande d'Hermann et Desfosses qui aboutit à la formation d'un abcès, puis d'une fistule anale traversant l'appareil sphinctérien pour venir s'aboucher au niveau du périnée. Plus rares sont les suppurations développées à partir d'une fissure anale ou d'une ulcération muqueuse (évoquant une maladie de Crohn). Enfin, les suppurations indépendantes de l'anus et du rectum sont le plus souvent dues à l'infection d'un sinus pilonidal (10 % des infections périnéales).<sup>2</sup> Dans ce cas, un abcès est retrouvé au niveau du sillon inter-fessier, ou juste à proximité, et une ou plusieurs fossettes sur la ligne médiane. Plus rare, la maladie de Verneuil est évoquée devant l'existence de nodules rouge violacé et des cicatrices rétractiles en « pince de crabe ». Le diagnostic est confirmé par l'existence de localisations au niveau des autres régions riches en glandes apocrines : rétro-auriculaire, péri-mamelonnaire, inguino-scrotale (fig. 2). Cette pathologie, autosomique dominante de pénétrance variable, aggravée par le tabac et l'obésité relève souvent d'un traitement associant mises à plat chirurgicales et médicaments (antibiothérapie, association dalacine-rifadine, anti-tumor necrosis factor). D'autres causes sont plus rares : kyste sébacé infecté, folliculite. Chez la femme, un abcès antérieur peut être à tort pris pour une bartholinite, qui diffuse rarement vers l'anus.



# URGENCES PROCTOLOGIQUES



**Figure 1.**  
Abscès marge anale.



**Figure 2.**  
Verneuil péri-anal.



**Figure 3.**  
Anesthésie locale avant incision d'abcès.



**Figure 4.**  
Incision d'abcès de la marge anale.



**Figure 5.**  
Thrombose hémorroïdaire interne étranglée.



**Figure 6.**  
Excision de thrombose hémorroïdaire externe.



**Figure 7.**  
Excision de thrombose hémorroïdaire externe.



**Figure 8.**  
Fissure anale postérieure avec marisque satellite.



**Figure 9.**  
Primo-infection herpétique péri-anale.



**Figure 10.**  
Prolapsus rectal extériorisé.

## Intervenir sans délai

Il est conseillé d'opérer les suppurations périnéales sans délai, pour prévenir le risque de septicémie ou de gangrène gazeuse. Les antibiotiques sont le plus souvent inutiles et dangereux. Si l'intervention n'est pas possible rapidement, il est conseillé d'inciser la collection afin de soulager le malade et de contrôler provisoirement l'infection. L'incision d'un abcès est souvent possible en cabinet lorsque la masse est palpable sous la peau (fig. 3 et 4). Après l'incision, il faut prescrire au patient des soins locaux (désinfection biquotidienne et nettoyage à l'eau après les selles puis application d'une crème neutre ou d'une compresse sèche), des antalgiques, et des laxatifs si besoin. Un rendez-vous rapide est pris auprès d'un spécialiste pour un traitement chirurgical adapté car la simple incision d'un abcès de la marge anale n'est jamais un traitement définitif. La récurrence est toujours possible et peut être grave chez un patient qui se croit guéri.

## Thrombose hémorroïdaire

La thrombose se caractérise par une douleur continue associée à la perception d'une boule anale sensible, d'apparition souvent rapide. Le contexte peut être évocateur : grossesse et post-partum, épices, constipation aiguë, effort physique inhabituel, alcool.<sup>3</sup> La visualisation et la palpation d'une masse rénitente violacée au niveau hémorroïdaire externe, plus rarement interne, confortent les données de l'interrogatoire. À l'examen, on note un caillot au sein d'une hémorroïde sous-tension, mais parfois un simple aspect œdémateux plus ou moins tendu, pouvant toucher une ou plusieurs hémorroïdes. Après quelques jours d'évolution, la peau en regard de la thrombose peut se sphacéler et provoquer l'apparition d'un saignement parfois brutal mais de faible quantité sans gravité.

La thrombose hémorroïdaire interne « étranglée » est accouchée au niveau de la marge anale (fig. 5). Le traitement de première ligne est médical, associant antal-

riques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, topiques, régularisation du transit si nécessaire, et repos. Le but est uniquement de soulager la douleur car une thrombose guérit toujours spontanément. La disparition du caillot peut prendre quelques jours à quelques semaines, laissant souvent une excroissance cutanée indolore appelée marisque. En cas d'inefficacité du traitement médical sur la douleur, l'évacuation du caillot est proposée. En cas de thrombose externe douloureuse isolée avec un caillot visible ou palpable, la thrombose peut être excisée ou incisée au cabinet de ville (fig. 6 et 7). Ce geste soulage immédiatement le patient. Mais il est déconseillé en cas de polythrombose ou d'œdème important, en raison du risque de plaies chirurgicales multiples et d'une récurrence précoce. L'évacuation du caillot est également déconseillée sur une hémorroïde interne en raison du risque de saignement artériolaire difficile à contrôler en consultation. Nous conseillons, au décours, de simples toilettes locales associées à des antalgiques, et souvent 48 heures d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'efficacité des veinotoniques en phase aiguë est controversée.<sup>4</sup> La polythrombose œdémateuse est fréquente lors du troisième trimestre de la grossesse ou en post-partum. Le plus souvent, l'étendue des lésions et l'importance de l'œdème rendent impossible tout geste local. Le traitement est alors exclusivement médical avec une pharmacopée limitée. Le traitement de la constipation, souvent associée, est essentiel.<sup>5</sup>

## Fissure anale aiguë

La sémologie douloureuse de la fissure est quasi pathognomonique. Il faut bien la connaître car l'examen du malade est souvent difficile. Elle se caractérise par un rythme en trois temps avec une brûlure défécatoire intense, parfois suivie d'une courte accalmie de quelques minutes, puis d'une recrudescence plus ou moins prolongée. Elle est accompagnée d'une contracture anale et d'un blocage fécal et de traces de sang rouge à l'essuyage. L'interrogatoire retrouve parfois un contexte de constipation ou de traumatisme. L'examen proctologique recherche une plaie anale cutanéomuqueuse au déplissement des plis radiés de l'anus, le plus souvent au pôle postérieur. Cette plaie fine est triangulaire à base externe cutanée, se prolonge en intracanalair jusqu'à la ligne pectinée. Les éléments satellites (marisque cutanée et papille pectinée visible en anoscopie) peuvent apparaître en quelques semaines (fig. 8). Le plus souvent, l'examen est douloureux et la fissure est difficile à voir du fait de l'hypertonie anale. De même, l'anoscopie est rarement effectuée. Le principal diagnostic différentiel est l'abcès intramural, éliminé par le toucher anal s'il est possible mais aussi par le toucher vaginal chez la femme. Une fissure latérale inflammatoire peu douloureuse doit faire évoquer une maladie de Crohn ou un carcinome épidermoïde. Le traitement médical vise à soulager les symptômes, en particulier la douleur, et à favoriser la cicatrisation afin d'éviter une surinfection. En première

intention, le traitement médical associe antalgiques, souvent anti-inflammatoires non stéroïdiens, myorelaxants, laxatifs doux, suppositoire et crème à visée antalgique et cicatrisante. L'infiltration dans le lit de la fissure n'a pas d'efficacité démontrée et peut provoquer la formation d'un abcès. Le traitement chirurgical est proposé en fonction de la tolérance et de la durée d'évolution. Il ne soulage pas immédiatement, mais garantit une guérison à long terme. La chirurgie est plus rapidement proposée en cas de surinfection, de récurrences fréquentes.

## Primo-infection herpétique périnéale

Le diagnostic est évoqué en cas de brûlure péri-anale continue intense, plus ou moins prurigineuse, qui peut précéder l'apparition des lésions cutanéomuqueuses. Sont souvent associés un syndrome grippal, une dysurie, des brûlures mictionnelles, une constipation aiguë et une adénopathie inguinale douloureuse. Le sujet infectant est le plus souvent porteur de lésions actives mais pas forcément symptomatiques. La recherche du mode de contamination doit être abordée avec la plus grande prudence car une première manifestation bruyante d'une infection acquise plusieurs années auparavant est possible. Le typage de l'herpès virus (HSV 1 ou 2) n'a pas d'intérêt. L'examen clinique recherche l'adénopathie inguinale douloureuse et des ulcérations cutanées à fond chamois et pourtour érythémateux, en grappe (fig. 9). Les vésicules sont rapidement érodées par les frottements et rarement visibles. Il peut s'agir d'une atteinte anale isolée d'une anorectite, ou d'une vulvovaginite. L'anoscopie est difficile en raison de la douleur, si elle est possible on recherche alors des signes de co-infection (gonocoque, *Chlamydiae*) et des prélèvements par écouvillonnage sont réalisés. Des sérologies doivent être systématiquement proposées (virus de l'immunodéficience humaine, virus des hépatites B et C, syphilis). Le traitement de la primo-infection herpétique fait appel au valaciclovir (500 mg 2 fois par jour) *per os* pendant 10 jours et aux antalgiques. La crème d'aciclovir n'a pas d'action thérapeutique démontrée. Le traitement d'attaque par les antiviraux accélère la guérison, mais ne diminue pas le risque de récurrence.<sup>6</sup> La recommandation de rapports protégés dans un couple stable est inutile car les deux partenaires partagent déjà ce virus.

## Causes plus rares


**Fécalome.** Le diagnostic de fécalome est souvent retardé par la notion de fuites liquides prises pour des accidents d'incontinence et de diarrhée. Il n'est pas rare que des ralentisseurs du transit aient été proposés. Les douleurs à type d'épreinte sont parfois violentes, la fatigue et l'altération de l'état général pouvant être associées. Le diagnostic est évident au toucher rectal. Le traitement associe purges et lavements. L'hospitalisation est parfois nécessaire car l'évacuation du fécalome peut être difficile, le malade fatigué et des désordres hydro-électrolytiques présents.

**Corps étranger intrarectal.** Les circonstances sont tout à fait évocatrices et le diagnostic est le plus souvent donné par le malade dès l'interrogatoire. Le toucher rectal, l'anuscopie, voire la rectoscopie confirment le diagnostic et permettent de préciser la localisation et la disposition du corps étranger. En raison du risque de perforation recto-sigmoïdienne, une radiographie de l'abdomen devrait être systématique. Le retrait du corps étranger nécessite souvent une anesthésie générale. Une information préalable doit être donnée sur les risques d'échec ou de complication comme une perforation alourdissant alors le geste chirurgical.

**Prolapsus rectal irréductible.** Un prolapsus irréductible peut nécessiter une hospitalisation avec repos, antalgiques et tentatives de réintroduction par pression douce. Certains ont proposé pour diminuer l'œdème l'application de sucre ou un pansement compressif. La chirurgie de fixation du rectum est systématiquement proposée au décours, elle est déconseillée lors ou juste après l'épisode aigu d'étranglement du fait de la modification des tissus qui expose à une perforation lors de la manipulation et la fixation de la paroi rectale (fig. 10).

**Traumatisme.** Les douleurs d'origine traumatique sont de causes multiples : plaie par balle ou arme blanche, accident domestique ou de la circulation, traumatisme sexuel. Le pronostic vital peut être engagé par le risque hémorragique, les complications infectieuses ou la perforation d'organes associée. Un bilan lésionnel précis, urogénital, digestif et neurologique, peut se révéler nécessaire. Des prélèvements à la recherche d'infections transmises sexuellement et une recherche d'ADN s'imposent en cas de viol. La réparation chirurgicale est discutée soit directement dans un premier temps, soit secondairement sous couvert d'une colostomie réalisée en urgence.

## UNE DEMANDE DE SOULAGEMENT URGENT

La douleur est un symptôme fréquemment évoqué lors des consultations de proctologie. Le caractère urgent est le plus souvent lié à la demande de soulagement et à l'inquiétude du patient. La consultation initiale doit éliminer les urgences vitales (gangrène gazeuse) et celles nécessitant une prise en charge chirurgicale rapide (abcès anal). L'examen d'un malade douloureux est difficile. La bonne connaissance des caractères cliniques des différentes pathologies anorectales est donc très utile. Un interrogatoire bien mené fait souvent évoquer le diagnostic. En cas de douleur trop intense pour permettre un examen clinique pertinent et/ou d'un terrain fragile, hospitaliser et examiner le malade sous anesthésie générale peuvent s'avérer nécessaires. En l'absence de signe de gravité et après avoir éliminé les causes nécessitant une prise en charge urgente, il faut rassurer le patient, lui prescrire un traitement symptomatique et refaire le point en consultation avec quelques jours de recul. 

## RÉSUMÉ DOULEURS PROCTOLOGIQUES AIGÜES

La douleur est un symptôme fréquent en consultation proctologique. Non spécifique, elle peut révéler aussi bien une urgence qu'une pathologie chronique, une pathologie grave qu'une affection bénigne. Le diagnostic causal n'est pas toujours facile dès la première consultation. En l'absence de diagnostic précis, après un examen clinique de bonne qualité et en l'absence d'antécédent notable, il peut être judicieux de prévoir une nouvelle consultation après quelques jours de traitement symptomatique. En cas de suspicion de suppuration, prescrire un traitement antibiotique ne guérit pas le patient et peut l'exposer à des complications septiques graves. En présence d'un abcès, si l'intervention n'est pas possible rapidement, l'incision permet de contrôler provisoirement l'infection et de soulager le malade. La thrombose hémorroïdaire est une autre cause fréquente de douleurs aiguës. Son diagnostic est simple et, en cas de thrombose externe isolée avec un caillot et en échec du traitement médical, une évacuation du caillot sous anesthésie locale est rapidement salvatrice. La fissure anale est de symptomatologie assez typique, avec son rythme défécatoire en trois temps. En cas de non-cicatrisation ou de récurrences fréquentes, une résection chirurgicale doit être envisagée. Fécécalome, traumatismes, primo-infection herpétique et corps étranger sont beaucoup plus rares et surviennent dans un contexte clinique souvent évocateur.

## SUMMARY ANAL ACUTE PAIN

Anal pain is a symptom commonly reported during consultation for ano-rectal disease. It is a nonspecific symptom, associated with both emergency and chronic pathologies, and with both benign and serious conditions. Aetiological diagnosis is not always easily established during initial visit. In a patient without significant past medical history, when no sign of severe problem is present, and when clinical examination is normal, a second visit can help establishing diagnosis. When an abscess is suspected, antibiotherapy will not cure the patient, and may expose to occurrence of septic complications. When immediate intervention for an abscess is not possible, incision will control pain and infection for a few days. Haemorrhoidal thrombosis is another frequent aetiology of acute pain. Diagnosis is not difficult, and when appropriate medical treatment does not alleviate pain, incision under local anaesthesia is indicated. Pain associated with anal fissure is typically rythmed by stool passage. For non healing fissures, surgery may be proposed. Fecaloma, trauma, herpes virus infection and foreign body are less frequent, and clinical context is often suggestive.

## RÉFÉRENCES

1. Tournu G. Évaluation de la part de la proctologie en médecine générale : étude nationale prospective. Thèse de docteur en médecine. Université Paris-Diderot-Paris-7, 2015. <http://www.sudoc.fr/189709464>
2. Arnous J, Denis J, Puy-Monbrun T. Les suppurations anales et péri-anales : à propos de 6 500 cas. *Conc Med* 1980;12:1715-29.
3. Pigot F, Siproudhis L, Allaert FA. Risk factors associated with hemorrhoidal symptoms in specialized consultation. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1270-4.
4. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg* 2016;153:213-8.
5. Abramowitz L, Sobhani I, Benifla JL. Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery. *Dis Colon Rectum* 2002;45:650-5.
6. Boucharde D. Primo-infection herpétique anale bruyante. *Courrier colo-proctal* 2003;IV:45.

## Conduite à tenir devant un saignement anorectal

# L'interrogatoire et l'examen clinique suffisent le plus souvent à en trouver la cause

NADIA FATHALLAH,  
AMÉLIE BARRE, ÉLISE  
CROCHET, ÉLISE  
POMMARET, VINCENT  
DE PARADES

Service de proctologie  
médico-chirurgicale,  
institut Léopold-Bellan,  
groupe hospitalier  
Paris-Saint-Joseph,  
Paris, France

nfathallah@hpsj.fr

Les auteurs  
déclarent  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

**L**e saignement anorectal fait partie des saignements digestifs bas dont le point de départ se limite à l'anus et au rectum. C'est un motif de consultation fréquent en médecine générale. En effet, une étude<sup>1</sup> a montré qu'il représentait le sixième motif de consultation même s'il semble que seulement 13 à 20 % des patients qui en souffrent soient amenés à consulter.<sup>2,4</sup> Cela peut s'expliquer par l'âge classiquement jeune des patients, qui ne sont pas préoccupés par le risque de cancer colorectal.<sup>3,4</sup> Cependant, cette donnée est probablement en train de se modifier en raison du vieillissement de la population et du recours croissant aux anticoagulants et aux antiagrégants.<sup>5</sup>

Parmi toutes les causes de saignements digestifs bas, la prévalence de l'origine anorectale n'est pas connue, mais quelques études ont rapporté des chiffres variant de 13 à 20 %, <sup>2,4</sup> chiffres qui nous semblent néanmoins sous-estimés au regard de notre pratique.

En dehors des hémorragies digestives basses aiguës de grande abondance nécessitant une hospitalisation, dominées d'ailleurs par l'origine diverticulaire, et qu'on ne traitera pas ici,<sup>6</sup> trois problèmes essentiels se posent au médecin généraliste confronté à un patient consultant pour un saignement digestif bas. Il faut savoir distinguer une origine anorectale d'une origine colique ; savoir quand adresser le patient pour une consultation proctologique dans le but d'un examen spécialisé et/ou d'une exploration endoscopique, et laquelle ; et savoir quand rassurer le patient sans proposer d'exploration ?

### Comment suspecter l'origine anorectale du saignement ?

Le saignement d'origine anorectale est très souvent de faible abondance, volontiers récidivant, décrit par les patients comme du sang rouge vif visualisé à l'essuyage sur le papier hygiénique ou en fin de selle dans la cuvette. Il est en général bien toléré mais, dans de rares cas, le saignement répété peut être responsable d'une anémie chronique par carence martiale. Enfin, il peut s'accompagner de quelques signes évocateurs comme une douleur, un prurit, un prolapsus ou une tuméfaction anale, un syndrome rectal, un suintement et/ou des émissions glaireuses.

### Quels sont les principaux éléments d'orientation diagnostique ?

L'interrogatoire est essentiel, car il permet d'orienter dans bon nombre de cas le diagnostic étiologique. Les principaux éléments à recueillir sont décrits dans le **tableau 1**. Les caractéristiques du saignement (**tableau 2**), son abondance, son ancienneté et les signes fonctionnels associés (**tableau 3**) ont ensuite une grande valeur ajoutée.

Un examen clinique simple fondé sur l'inspection, la palpation et le toucher anorectal permet d'éliminer ou à l'inverse de retenir de nombreux diagnostics. Il permet notamment de rechercher une lésion indurée suspecte marginale ou du canal anal, voire du bas rectum, ainsi que des adénopathies inguinales, des lésions dermatologiques péri-anales, un prolapsus hémorroïdaire ou rectal, une fissure anale, etc.

#### PRINCIPALES DONNÉES DE L'INTERROGATOIRE DEVANT UN SAIGNEMENT ANO-RECTAL

- Âge du patient
- Terrain athéromateux
- Statut vis-à-vis du VIH
- Trouble de la statique pelvienne connu
- Antécédents personnels de radiothérapie pelvienne, de chirurgie proctologique, de polypectomie endoscopique
- Antécédents familiaux, notamment de cancer colorectal
- Pratiques sexuelles à risque
- Traitement médical (antiagrégants, anticoagulants, anti-inflammatoires non stéroïdiens, lavements, suppositoires, nicorandil, etc.)
- Prise de température par voie rectale

**Tableau 1.** VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



# URGENCES PROCTOLOGIQUES

## PRINCIPALES ORIENTATIONS DIAGNOSTIQUES SELON LES CARACTÉRISTIQUES DU SAIGNEMENT

Sang rouge sur le linge ou exclusivement à l'essuyage	➤ Prolapsus hémorroïdaire, thrombose hémorroïdaire, fissure anale, dermatose, condylome, tumeur anale, prolapsus rectal
Sang rouge lors des efforts d'exonération en fin de selles normales	➤ Fissure anale, hémorroïde interne, tumeur anorectale, rectite radique
Sang rouge autour d'une selle moulée	➤ Tumeurs anorectales, rectite radique, MICI
Saignement isolé afécal	➤ Chute d'escarre après chirurgie ou geste instrumental, rectite radique, tumeur anorectale, ulcération thermométrique rectale
Émissions glairo-sanglantes	➤ MICI, rectocolite infectieuse, trouble de la statique rectale, IST, tumeur rectale

**Tableau 2.** MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; IST : infections sexuellement transmises.

Il est rarement nécessaire de réaliser un bilan biologique, qui est le plus souvent normal, mais dans certains cas il est utile pour évaluer le retentissement d'un saignement chronique et rechercher d'autres signes associés (anémie, carence martiale, syndrome inflammatoire biologique, dénutrition, etc.).

La recherche de sang dans les selles est inutile dès lors que des saignements visibles ont été rapportés par le patient.

### Faut-il faire une coloscopie ?

Dans le cadre des saignements digestifs bas dont les caractéristiques évoquent une origine anorectale, l'indication de la coloscopie est discutée selon l'âge du patient, ses antécédents personnels et familiaux de cancer colorectal, les caractéristiques du saignement et les signes associés (fig. 1).

#### PRINCIPAUX SIGNES FONCTIONNELS À CHERCHER LORS D'UN SAIGNEMENT ANORECTAL

##### Signes locaux

- Prolapsus
- Suintement ou émission de glaires
- Tuméfaction
- Douleur anale à la défécation et en dehors de la défécation
- Prurit
- Syndrome rectal
- Difficulté d'évacuation ou dyschésie
- Sensation de masse ou de « pesanteur » anopérinéale

##### Signes digestifs et généraux

- Trouble du transit
- Douleurs abdominales
- Altération de l'état général
- Fièvre
- Dyspnée, asthénie

**Tableau 3.**

Chez un patient de moins de 35 ans ayant des saignements itératifs, rouge vif, isolés, de faible abondance, sans signes d'alarme ni antécédent familial ou personnel de cancer colorectal, un examen proctologique complet (tableau 4) suffit à poser la plupart des diagnostics. Cet examen est fait de préférence en période hémorragique pour augmenter les chances de constater l'origine du saignement au moment de l'examen.

Chez les patients entre 35 et 45 ans, certains préconisent une rectosigmoidoscopie, et ce en dépit d'une rentabilité probablement faible. En l'absence de visualisation de l'origine du saignement, au moindre doute diagnostique, et, de toute façon au-delà de 45 ans, la coloscopie est indiquée.<sup>7</sup>

Une vigilance particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents familiaux multiples ou à un âge jeune (moins de 50 ans) de cancer colorectal.<sup>7</sup> Enfin, il est possible de proposer une coloscopie d'emblée quel que soit l'âge en cas de signes fonctionnels généraux associés (altération de l'état général, diarrhée glairo-sanglante, douleurs abdominales en échec du traitement symptomatique, etc.).

### Quelles sont les principales causes de saignement anorectal ?

La pathologie hémorroïdaire et la fissure anale sont de loin les causes les plus fréquentes.<sup>8,9</sup> Dans notre expérience sur 500 patients, une origine hémorroïdaire a été retrouvée dans 56 % des cas et une fissure anale dans 21,4 % des cas. Par ailleurs, dans cette étude, une origine marginale (lésions anopérinéales de la maladie de Crohn, fistule anale et condylomatose anale) a été trouvée dans 12,6 % de cas, d'où l'intérêt d'un examen simple de la marge anale.<sup>10</sup>

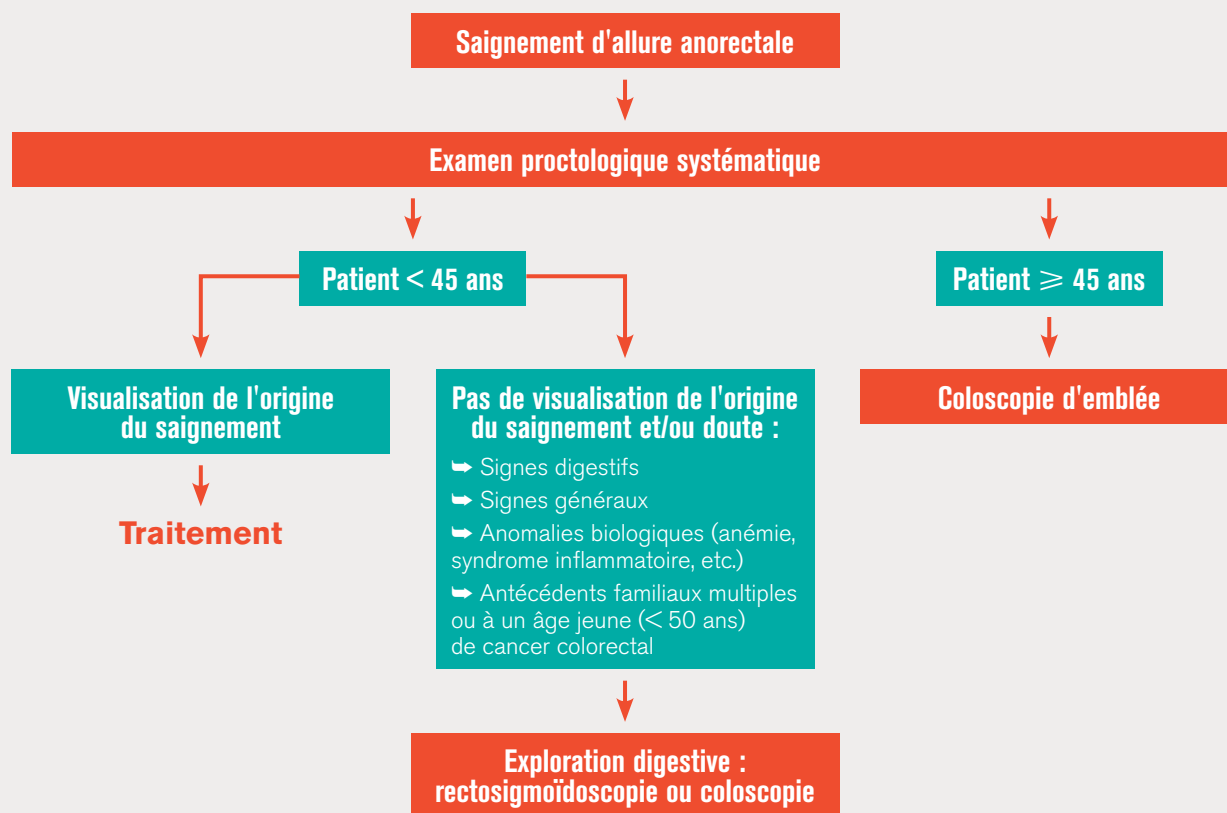
#### Pathologie hémorroïdaire

Les hémorroïdes internes pathologiques sont responsables d'un saignement rouge vif, indolore, survenant en fin d'évacuation sur le papier et/ou éclaboussant la cuvette. Le saignement peut être parfois abondant et/ou récidivant et alors responsable d'une anémie ferri-prive. L'interrogatoire révèle souvent un prolapsus

#### ÉTAPES D'UN EXAMEN PROCTOLOGIQUE COMPLET

- Inspection avec déplissement de la marge anale
- Palpation
- Toucher anal
- Toucher rectal
- Anuscopie
- Rectoscopie au tube rigide

**Tableau 4.**



**Figure 1.** Place des explorations digestives en cas de saignements.

hémorroïdaire à la selle. Les hémorroïdes internes sont visibles à l'examen par anoscopie (fig. 2) mais peuvent être visibles à l'examen simple de la marge anale quand elle se prolabe à la poussée ou de manière spontanée. Un saignement actif au moment de cet examen ou la présence de signes rouges, d'érosions et de taches pigmentées sur les paquets hémorroïdaires conforte le diagnostic. Lorsque les hémorroïdes internes sont prolabées en permanence (grade IV) [fig. 3], elles peuvent être responsables de suintements et de saignements dans les sous-vêtements.

Le traitement médical repose sur la régularisation du transit, des topiques (crèmes et suppositoires) [tableau 5] et des veinotoniques, bien que l'efficacité de ces deux derniers soit discutée et probablement limitée. En cas d'échec, il est possible d'adresser les patients pour un traitement instrumental de type photocoagulation infra-rouge, ligature élastique et/ou injection sclérosante. La chirurgie est réservée à la maladie hémorroïdaire évoluée (prolapsus permanent non réductible) et/ou en cas d'échec du traitement médical et instrumental.<sup>11</sup>

**En cas de thrombose hémorroïdaire externe,** la douleur associée à l'apparition d'une boule anale domine la clinique par rapport au saignement qui ne survient qu'au moment de l'évacuation spontanée du thrombus à travers une ulcération de la peau. Il s'agit d'un saignement peu abondant retrouvé surtout dans les sous-vêtements ou à l'essuyage. Cliniquement, la thrombose prend l'aspect d'une tuméfaction marginale, plus ou moins œdémateuse, de taille variable, effaçant les plis radiés, comportant des caillots bleutés ou noirâtres visibles sous la peau tendue.<sup>12</sup>

Le traitement d'une thrombose hémorroïdaire en phase œdémateuse douloureuse repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie orale, les antalgiques, les régulateurs du transit et les topiques comportant de préférence un anesthésique et un corticoïde (tableau 5). Un geste d'excision peut parfois aider à évacuer complètement une thrombose ulcérée responsable de saignements gênants, mais ce geste ne doit se faire qu'à distance de la phase œdémateuse douloureuse.<sup>11</sup>

## Fissure anale

C'est un motif de consultation fréquent qui survient, en règle générale, sur un terrain de constipation chronique. Son diagnostic positif est aisé et habituellement évoqué dès l'interrogatoire. En effet, la douleur est au premier plan. Elle est intermittente, rythmée par l'émission des selles ; le saignement associé est plutôt modéré, retrouvé surtout à l'essuyage. Le déplissement des plis radiés de l'anus montre une ulcération épithéliale du bas canal anal, le plus souvent commissurale postérieure (fig. 4). Le toucher anal est généralement impossible en raison de la contracture sphinctérienne.<sup>13</sup>

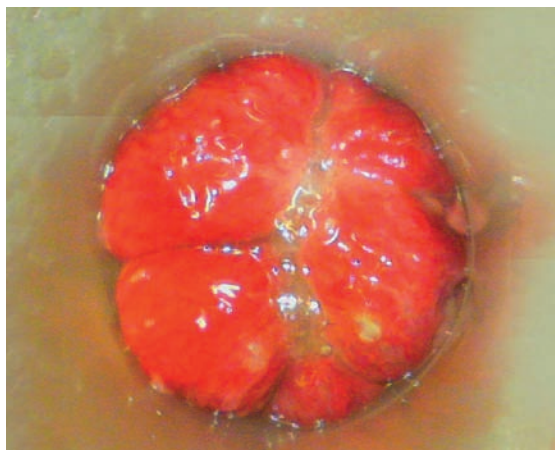
Le traitement repose sur la régularisation du transit, des topiques non spécifiques (tableau 5) et des antalgiques. Les dérivés nitrés en application locale (Rectogesic) ont pour but de diminuer l'hypertonie anale et de faciliter ainsi la cicatrisation de la fissure, mais leur efficacité à long terme n'a pas été démontrée. La prescription de Rectogesic est d'autant plus limitée qu'il n'est pas remboursé et qu'il est responsable d'effets indésirables fréquents (céphalées, hypotension artérielle et nausées). La chirurgie est réservée aux fissures chroniques en échec du traitement médical (plus de 8 semaines de traitement bien conduit) ou parfois d'emblée en cas de fissure hyperalgique.

## Pathologie tumorale

Ils s'agit de la crainte principale des patients et des médecins devant tout saignement digestif bas. Les tumeurs ne sont pas rares puisqu'elles représentent 10 % des causes des saignements motivant la pratique systématique d'un toucher anorectal en consultation.

Le cancer de l'anus peut être responsable de suintements séroanglants peu douloureux ou indolores. Cette pathologie, induite par le papillomavirus, survient typiquement chez la femme âgée. Cependant, sa fréquence a augmenté ces dernières années chez les homosexuels masculins infectés par le virus de l'immunodeficiência humaine. L'examen met en évidence une lésion marginale (fig. 5) ou canalaire indurée, bourgeonnante et/ou ulcérée. La présentation est parfois trompeuse et peut induire en erreur avec une marisque, un condylome, une fissure, une formation fibreuse hémorroïdaire ou une dermite érosive pigmentée.<sup>14</sup> Le traitement repose en général sur la radiochimiothérapie.

Les polypes (fig. 6) et le cancer du rectum (fig. 7) sont responsables d'un saignement habituellement de faible abondance, isolé ou enrobant les selles, pouvant s'associer à des glaires. Les signes d'accompagnement (troubles du transit, altération de l'état général, épreintes, ténésme et/ou émissions glaireuses) sont évocateurs. Le toucher rectal, indispensable, peut palper une masse indurée ulcérée ou bourgeonnante suspecte. La coloscopie permet de confirmer la lésion, faire des biopsies et rechercher des lésions coliques synchrones.<sup>15</sup> Le traitement des polypes repose sur l'exérèse endoscopique. En cas de malignité, le traitement se discute après un bilan d'extension complet en réunion de concertation pluridisciplinaire.



**Figure 2.**  
Hémorroïdes  
internes  
à l'anuscopie.



**Figure 3.**  
Prolapsus  
muco-  
hémorroïdaire  
permanent  
de grade IV.

### PRINCIPAUX TOPIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ\*

#### Traitements topiques avec anesthésique et corticoïde

- Désidonide, lidocaïne (Cirkan à la prednacinolone suppositoire)
- Prednisolone, cinchocaïne (Deliproct)
- Fluocortolone, cinchocaïne (Ultraproct)

#### Traitements topiques avec anesthésique et sans corticoïde

- Benzocaïne (Phlébocrème, Phlébosup)
- Quinisocaïne (Rectoquotane)
- Benzocaïne (Sédorrhôide)
- Lidocaïne (Titanoréine à la lidocaïne 2 pour cent)
- Pramocaïne (Tronothane 2 pour cent)

#### Traitements topiques sans anesthésique et sans corticoïde

- Proctolog, Titanoréine

**Tableau 5.** \* DCI (nom commercial).

## Dermatoses

Elles sont fréquentes (mycose, eczéma de contact [fig. 8], intertrigo bactérien, psoriasis, etc.) et peuvent se manifester par des saignements rouge vif, de faible abondance, retrouvés plutôt sur le papier à l'essuyage. Le prurit est habituellement au premier plan, parfois associé à des douleurs et/ou des suintements. Les lésions sont érythémateuses, inflammatoires, érodées ou ulcérées, plus ou moins suintantes, et siègent au niveau de la peau marginale et/ou périanale. L'aspect clinique de ces lésions à l'examen est assez souvent atypique, car elles sont fréquemment aggravées par la macération, le contact avec les selles, la surinfection, le grattage, l'essuyage et l'application de nombreux topiques.<sup>16</sup>

Au moindre doute, il ne faut pas hésiter à adresser ces patients à un proctologue ou à un dermatologue pour une biopsie. En effet, certaines lésions tumorales cutanées comme la maladie de Bowen (fig. 9) ou la maladie de Paget (fig. 10) peuvent mimer de banales lésions eczématiformes.

Le traitement dépend de la cause des lésions.

## Pathologies infectieuses

Les infections sexuellement transmises (IST) sont dominées par l'infection à gonocoque et à *Chlamydia trachomatis* qui sont les deux bactéries classiquement en cause dans les anorectites sexuellement transmises. Leur fréquence est en recrudescence, notamment au sein de la population homosexuelle masculine. Elles doivent être systématiquement évoquées sur la notion de rapports anaux dans les jours précédents. Le tableau clinique est souvent bruyant, sous la forme d'un syndrome rectal associé à des émissions purulentes et sanglantes, de la fièvre et des adénopathies inguinales. La marge anale est souvent ulcérée à l'examen clinique, et le toucher rectal, souvent douloureux, peut percevoir une muqueuse rectale irrégulière. L'examen par anoscopie montre une anorectite congestive et ulcérée avec des sécrétions purulentes. Le diagnostic repose sur les prélèvements locaux par écouvillonnage. De même, la syphilis, en recrudescence en France ces dernières années, peut donner des ulcérations anales généralement peu douloureuses et parfois responsables de saignements peu abondants. Le diagnostic positif repose sur la sérologie. Le traitement de ces infections nécessite une antibiothérapie adaptée, parfois probabiliste, avant même d'attendre les résultats des prélèvements si le tableau clinique et le terrain sont très évocateurs.

Concernant les autres rectites infectieuses, l'atteinte est plutôt colique et rarement rectale isolée. Les germes incriminés (*Escherichia coli* entéropathogène, salmonellose, shigellose, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, amébose, cytomégalovirus) sont entéro-invasifs. Le tableau clinique associe souvent une diarrhée glairo-sanglante, des douleurs abdominales et une fièvre. L'installation aiguë des symptômes, la pré-

sence de signes généraux avec un syndrome inflammatoire biologique sont évocateurs du diagnostic infectieux. Les lésions endoscopiques ne sont pas spécifiques et peuvent se confondre avec une maladie inflammatoire chronique ou une atteinte ischémique. L'enquête infectieuse au niveau des selles et des biopsies rectocoliques permet de poser le diagnostic.<sup>17</sup> Le traitement antibiotique n'est pas systématique et est adapté au germe isolé.

Pour finir, le papillomavirus peut donner des lésions condylomateuses anales, plus ou moins extensives, qui peuvent être responsables de démangeaisons et de quelques saignements rouge vif, de faible abondance, retrouvés sur le papier à l'essuyage. Les modalités du traitement varient en fonction des habitudes, du nombre et de la localisation des condylomes.

## Maladies inflammatoires chroniques intestinales

La rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn ne sont pas rares. Les symptômes associent souvent des émissions glairo-sanglantes, voire une diarrhée, des douleurs abdominales et un syndrome rectal. L'évolution chronique de ces symptômes, la présence de lésions anopérinéales, l'association à des symptômes extradiigestifs (articulaires, oculaires, cutanés...), l'altération de l'état général et un âge jeune sont des éléments d'orientation diagnostique. Les saignements peuvent parfois être abondants, surtout en cas de rectocolite ulcéro-hémorragique, et responsables d'une anémie ferriprive. L'iléocoloscopie avec biopsies est essentielle et permet généralement le diagnostic (fig. 11).<sup>18</sup> Le traitement dépend de l'étendue et de la gravité de la maladie.

## Lésions iatrogènes

L'anamnèse est essentielle pour conclure à l'imputabilité d'un traitement dans les saignements décrits par le patient, qui sont par ailleurs exceptionnellement isolés.

Des complications hémorragiques par chute d'escarre sont possibles et bien connues après traitements instrumentaux, chirurgie proctologique mais aussi polypectomies endoscopiques. Le contexte clinique est très évocateur et les saignements surviennent généralement dans les deux semaines suivant le geste. La prise d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants est un facteur favorisant. Le saignement est habituellement rouge vif et peut être abondant, avec un retentissement hémodynamique et une déglobulisation nécessitant un geste hémostatique en urgence.<sup>19</sup>

Les lésions radiques peuvent survenir de façon précoce ou tardive, après irradiation externe ou curiethérapie des organes pelviens (canal anal, rectum, prostate, vessie et col de l'utérus). La dermite péri-anale radique associe un saignement fait de sang rouge vif de faible abondance retrouvé à l'essuyage, des brûlures, des démangeaisons et des suintements. La rectite radique aiguë



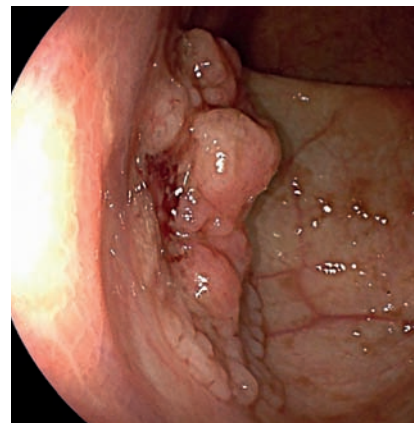
# URGENCES PROCTOLOGIQUES



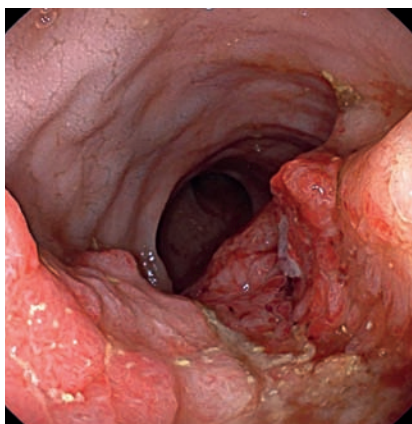
**Figure 4.**  
Fissure anale chronique.



**Figure 5.**  
Carcinome épidermoïde de l'anus.



**Figure 6.**  
Polype rectal.



**Figure 7.**  
Adénocarcinome du rectum.



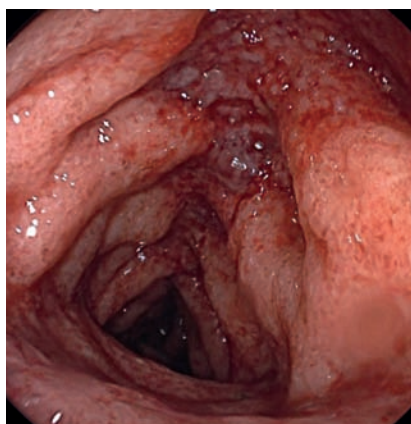
**Figure 8.**  
Eczéma de contact.



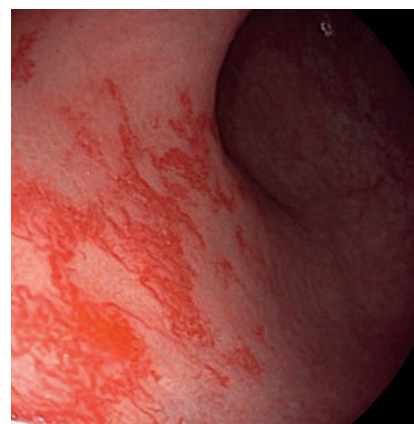
**Figure 9.**  
Maladie de Bowen.



**Figure 10.**  
Maladie de Paget anale.  
Coll. Manuel Aubert.



**Figure 11.**  
Rectite au cours d'une rectocolite  
ulcéro-hémorragique.



**Figure 12.**  
Rectite radique.

# URGENCES PROCTOLOGIQUES

PRINCIPALES CAUSES D'UN SAIGNEMENT ANORECTAL		
Causes	Éléments d'orientation	Moyens diagnostiques
<b>Hémorroïde interne</b>	Saignement rouge vif en fin de selles, peu abondant et indolore	Examen proctologique
<b>Thrombose hémorroïdaire externe</b>	Douleur brutale permanente, saignement peu abondant dans les sous-vêtements	Examen proctologique
<b>Fissure anale</b>	Douleur rythmée par les selles, saignement peu abondant à l'essuyage	Examen proctologique
<b>Tumeur anale</b>	Terrain, saignement peu abondant et souvent indolore	Examen proctologique
<b>Tumeur rectale</b>	Saignement isolé ou associé à des glaires, enrobant les selles, troubles du transit, altération de l'état général	Examen proctologique, coloscopie
<b>Dermatoses</b>	Prurit, saignement de faible abondance à l'essuyage	Examen proctologique, prélèvements locaux
<b>Infections sexuellement transmises</b>	Terrain, syndrome rectal, émissions purulentes et sanglantes	Examen proctologique, prélèvements à visée infectieuse
<b>Rectocolites infectieuses</b>	Diarrhée aiguë glairo-sanglante, douleurs abdominales, fièvre, syndrome inflammatoire biologique	Prélèvements des selles à visée infectieuse
<b>Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</b>	Diarrhée glairo-sanglante, douleurs abdominales, évolution chronique, âge jeune, altération de l'état général, manifestations extradigestives	Iléocoloscopie, histologie
<b>Pathologies iatrogènes</b>	Anamnèse	Examen proctologique, rectosigmoidoscopie
<b>Trouble de la statique rectale</b>	Dyschésie, incontinence anale, émissions glaireuses, prolapsus rectal	Examen proctologique, rectosigmoidoscopie, histologie, imagerie

**Tableau 6.** IST : infections sexuellement transmises.

appelée aussi « coup de soleil rectal » est responsable d'épreintes, de saignements rouge vif d'abondance variable, isolés ou mélangés avec des glaires et des selles. La rectite radique chronique (moins de 10 % des patients) se manifeste par des saignements récidivants et volontiers responsables d'une anémie ferriprive. Ces saignements peuvent être abondants chez certains patients fragiles, souvent traités par anticoagulants. La coloscopie retrouve de multiples télangiectasies rectales, qui sont également visibles en anoscopie (fig. 12). L'abstention thérapeutique est la règle pour les saignements minimes et intermittents sans retentissement hématologique. Le traitement médical s'envisage en première intention en raison de sa simplicité (lavements de corticoïdes en mousse ou de sucralfate). Le traitement endoscopique par électrocoagulation au plasma argon s'envisage en deuxième intention après échec du traitement médical.<sup>20</sup>

Divers traitements locaux (crèmes, pommades et suppositoires) mais aussi oraux (nicorandil et AINS notamment) peuvent provoquer des lésions responsables de saignements et de suintements peu abondants, généralement retrouvés à l'essuyage. Les autres signes fonctionnels à type de prurit, de douleur et de brûlures peuvent se confondre avec l'affection ayant motivé la prescription. L'évolution est en général favorable après l'interruption des produits responsables.

Les ulcérations thermométriques sont désormais exceptionnelles en raison de la généralisation de la thermométrie tympanique infrarouge. L'anamnèse est évocatrice. Les saignements sont habituellement isolés, de faible ou de moyenne abondance, rarement de grande abondance. L'anoscopie permet de visualiser une, voire plusieurs ulcérations de la face antérieure du bas rectum à 5 ou 6 cm de la marge anale avec parfois un saignement spontané ou un caillot adhérent.


## Troubles de la statique rectale

Dans ce cadre, les saignements sont généralement associés à une constipation terminale, une incontinence anale et/ou des faux besoins glaireux. Ils peuvent s'expliquer par un prolapsus rectal et/ou un syndrome de l'ulcère solitaire du rectum. Le diagnostic du prolapsus repose sur l'examen clinique lors de l'effort de poussée. En cas de syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, la lésion la plus typique, bien qu'elle ne soit retrouvée que dans un tiers des cas, est une ulcération suspendue au niveau de la face antérieure du rectum située entre 4 et 10 cm de la marge anale, qui peut être visible même en anoscopie. D'autres aspects endoscopiques sont possibles, comme la présence de nombreuses ulcérations ou un aspect polypoïde rectal. L'analyse histologique permet de poser le diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels. Une prise en charge conservatrice est indiquée en première intention, reposant sur une augmentation de la ration alimentaire en fibres, une prescription de mucilages et la rééducation anopérinéale par biofeedback. En cas d'échec de la prise en charge conservatrice ou en cas de prolapsus rectal significatif, une prise en charge chirurgicale est alors nécessaire.<sup>21</sup>

## Causes rares

Les lésions traumatiques d'origine sexuelle (sodomie, « *fist fornication* »), les corps étrangers divers à visée auto-érotique ou déglutis (arête, os, aiguille, épingle à nourrice), les varices rectales dans un contexte d'hypertension portale, l'endométriose rectale et l'atteinte ischémique rectale isolée sont des causes rares voire exceptionnelles de saignement anorectal.<sup>22</sup>

## CONCLUSION

Le saignement d'origine anorectale est un symptôme fréquent. L'interrogatoire et l'examen clinique seuls permettent le plus souvent et aisément de poser un diagnostic étiologique. Les causes sont en effet largement dominées par la pathologie hémorroïdaire et la fissure anale. En cas de doute diagnostique, il est possible de recourir à des examens complémentaires et en premier lieu à la coloscopie (tableau 6). 

## RÉSUMÉ CONDUITE À TENIR DEVANT UN SAIGNEMENT ANORECTAL

Les saignements anorectaux sont un motif de consultation fréquent en médecine générale. L'origine anorectale est suspectée sur les caractéristiques du saignement, qui est habituellement de faible abondance et de couleur rouge vif. L'interrogatoire et l'examen clinique seuls suffisent le plus souvent à poser un diagnostic étiologique, puisque les causes sont dominées par la pathologie hémorroïdaire et la fissure anale. D'un autre côté, la pathologie tumorale anorectale, hantise aussi bien des patients que des médecins, en est la cause dans environ 10 %. La coloscopie reste donc indiquée au moindre doute diagnostique et, de principe, chez tous les patients âgés de plus de 45 ans.

## SUMMARY MANAGEMENT OF ANORECTAL BLEEDING

Anorectal bleeding is a common reason for consultation in general medical practice. The ano-rectal origin is suspected on the characteristics of the bleeding which is often scant and bright red color. Medical history and clinical examination alone are often sufficient to make a diagnosis, since the main causes are hemorrhoids and anal fissure. On the other hand, the estimated risk of anorectal tumours in patients with ano-rectal bleeding has been reported in about 10%. Colonoscopy is therefore necessary at the slightest diagnostic doubt and, anyway, in all patients aged over 45 years.

## RÉFÉRENCES

1. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2128-38.
2. Eslick GD, Kalantar JS, Talley NJ. Rectal bleeding: epidemiology, associated risk factors, and health care seeking behaviour: a population-based study. *Colorectal Dis* 2009;11:921-6.
3. Talley NJ, Jones M. Self-reported rectal bleeding in a United States community: prevalence, risk factors, and health care seeking. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2179-83.
4. Croxall A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *BMJ* 1995;311:486-8.
5. Ah-Soune A, Barthet M. Hémorragie digestive basse : algorithme de prise en charge. *Acta Endosc* 2015;45:321-4.
6. Lesur G. Prise en charge d'une hémorragie digestive basse sévère. *Hépatogastro* 2006;13:335-44.
7. Arpurt JP, Lesur G, Heresbach D, Soudan D, Barrio T, Richard-Molard B. Hémorragie digestive basse aiguë. *Acta Endosc* 2010;40:379-83.
8. de Parades V, Parisot C, Gerosa Y, Atienza P. Les urgences en proctologie. *Concours Med* 1998;120:1035-8.
9. Hochain P, Colin R. Épidémiologie et étiologie des hémorragies digestives aiguës en France. *Rev Prat* 1995;45:2277-82.
10. Fathallah N, Blanchard P, Cellier C, Marty O, de Parades V. Quelles sont les principales causes des saignements digestifs bas en consultation proctologique spécialisée ? *Presse Med* 2015;44:536-7.
11. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg* 2016;153:213-8.
12. Zeitoun JD, Lehur PA, Atienza P, de Parades V. Pathologie hémorroïdaire : où en sommes-nous en 2011 ? *Hépatogastro* 2011;18:117-92.
13. Bouchard D, Pigot F. Douleurs proctologiques aiguës. *Hépatogastro* 2011;18:156-65.
14. Aparicio T, Abramowitz L, Karila-Cohen P, Palazzo L, Walker F. Bilan initial et surveillance des cancers de l'anus. *Hépatogastro* 2008;15:285-93.
15. Atlan D, Fabre E, Maingon P, Penna C, Rougier P. Les cancers du rectum : mise au point. *Bull cancer* 2000;87:21-32.
16. Sénéjoux A. Prurit anal : d'un symptôme fréquent en proctologie à une affection souvent idiopathique. *Lettre Hépatogastroentérologie* 2008;11:73-4.
17. Piche T, Beaugerie L. Attitude pratique en cas de colite infectieuse de l'adulte. *Hépatogastro* 2006;13:125-32.
18. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;360:666-78.
19. de Parades V. Effets secondaires anorectaux des topiques, des suppositoires, des lavements... *Conc Med* 1998;120:1321-6.
20. de Parades V, Bauer P, Girodet J, Marteau P, Parisot C, Atienza P. Traitement non chirurgical des rectites radiques chroniques. *Gastroentérologie Clin Biol* 1998;22:688-96.
21. Mario O, Meurette G, Desfoumeaux V, D'Halluin PN, Bretagne JF, Siproudhis L. Anorectal physiology in solitary ulcer syndrome: a case-controlled study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1917-22.
22. Daram SR, Lahr C, Tang SJ. Anorectal bleeding: etiology, evaluation, and management (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012;76:406-17.



## Les médecins traitants doivent s'approprier les urgences proctologiques

Des urgences simples, une prise en charge bien codifiée

OLIVIER GANANSIA

Service des urgences, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris, France

oganansia  
@hpsj.fr

O. Ganansia déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Dans le quotidien des cabinets de médecine générale, des maisons de santé et des services d'urgence, des patients se présentent régulièrement pour des pathologies relevant du domaine de la proctologie. Le motif principal de consultation est la douleur, le saignement, ou le « j'ai des hémorroïdes », autodiagnostic souvent erroné.<sup>1</sup>

Il n'existe pas de données de la littérature sur la formation en proctologie au cours des diplômes d'études spécialisées de médecine générale et d'études spécialisées complémentaires de médecine d'urgence mais au regard des connaissances des internes lors de leur passage en ville ou en service d'urgence, cette formation semble relative.

Au final, le médecin traitant et l'urgentiste sont les premiers intervenants concernés par les urgences anorectales, les urgentistes apparaissant dans la pratique réelle aussi comme un recours lors de l'adressage à l'hôpital.

### Éliminer une urgence réelle

Il y a peu d'urgences réelles dans ce cadre nosologique, mais il ne s'agit pas pour autant de les sous-estimer et il faut être capable de connaître les limites du premier examen non spécialisé.

Le premier contact médical doit s'évertuer à éliminer une urgence et ses critères de gravité, vitaux ou non.<sup>2</sup> Un diagnostic doit pouvoir être évoqué dès la première consultation, et si cela s'avère impossible, alors l'accès au spécialiste est important, voire urgent.

L'interrogatoire reste un point clé orientant fortement le diagnostic. Il doit permettre de spécifier le rythme de la douleur, le saignement, son abondance et son type (mêlé aux selles, sur le papier, après un effort de défécation), des facteurs de risque (diabète, immunodépression, prise d'antithrombotiques...), la sensation ou la perception d'une masse anale ; enfin la chronicité, l'évolution ou la récurrence de l'épisode.

L'examen clinique doit évaluer l'hémodynamique et l'impact d'un éventuel saignement, les signes généraux compatibles avec un sepsis.

L'examen de la marge anale doit être précis et soigneux. Il se réalise en position *genu-pectoral* ou en position latérale avec une source de lumière de bonne qualité. L'inspection avec déplissement de la marge anale, la palpation, le toucher anal et rectal sont les étapes essentielles de l'examen. L'anuscopie et la rectoscopie, du domaine du proctologue, permettent de compléter un diagnostic.

Le premier contact médical a pour objectif de soulager le patient, de faire un diagnostic si possible, ou à défaut de l'inscrire dans un parcours de soins spécialisés.

### Prise en charge initiale en médecine générale de ville

Les principales pathologies sont la thrombose hémorroïdaire, la fissure douloureuse,<sup>3</sup> le fécalome, l'infection sexuellement transmissible et l'abcès. La suspicion de tumeur ou d'abcès intramural, le corps étranger intrarectal et la rectorragie abondante doivent faire orienter le patient dans les meilleurs délais vers le spécialiste et à

défaut vers les urgences générales, aptes à mettre en place le parcours de soins spécialisés du patient.

En dehors des chutes d'escarre postopératoire, les saignements sont dans la majorité des cas dus aux pathologies hémorroïdaires, aux fissures, aux polypes ou parfois à un processus tumoral.<sup>4</sup>

La douleur peut aussi être le symptôme d'un abcès (de la fesse, d'un kyste pilonidal, de la marge anale) et doit faire suspecter un abcès intramural, véritable urgence à ne pas manquer. Sa simple évocation doit faire adresser le patient vers le spécialiste afin d'authentifier l'abcès et de permettre un geste chirurgical rapide. L'écoulement purulent, relevant de ce même abcès ou d'une pathologie infectieuse (sexuellement transmise ou non), est un facteur rassurant par le fait que son drainage extériorisé débute le traitement et limite les risques d'aggravation. L'incision d'un abcès extériorisé est un acte simple, accessible à tout médecin, qui permet de soulager immédiatement le patient. Les antibiotiques n'ont que peu d'intérêt dans un abcès collecté, qu'il soit drainé ou en voie de l'être, en dehors du cadre d'une cellulite.

En cas de thrombose hémorroïdaire, l'incision ne présente que peu d'intérêt thérapeutique en dehors de soulager le patient quelques heures, car la récurrence est inéluctable.<sup>5</sup> L'excision est pratiquée par certaines équipes mais nécessite une formation et des équipements spécifiques hors du champ de compétence de l'urgentiste et du médecin traitant, les proctologues lui préférant d'ailleurs d'autres techniques.<sup>6</sup>




Le traitement antalgique doit être adapté, avec des molécules de palier 1 à 3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou les corticoïdes chez la femme enceinte, peuvent être prescrits en dehors de tout abcès diagnostiqué ou suspecté (risque de cellulite), ils sont particulièrement efficaces dans la thrombose hémorroïdaire.

Les topiques et les laxatifs sont des traitements complémentaires de confort important pour le patient.

Que ce soit en médecine de ville ou aux urgences, le patient doit être revu dans les jours qui suivent et si besoin adressé en consultation spécialisée.

## LE PROCTOLOGUE NE DOIT ÊTRE QU'UN SERVICE DE RECOURS

Les services d'urgence jouent le même rôle que les médecins généralistes de ville en dehors du fait qu'ils ont souvent un accès plus facile à l'hôpital. En termes de pratiques, le service d'urgence ou le proctologue ne devraient être, dans la majorité des cas, qu'un service de recours.

La formation reste le point crucial d'une prise en charge de qualité en ville, et sa carence lors du cursus universitaire classique ne saurait excuser l'accès à cette compétence pour une pratique polyvalente. Il revient aux urgentistes et aux généralistes de s'y conformer. 

## RÉFÉRENCES

1. Siprouhidis L, Pigot F, Bigard MA, et al. Les plaintes proctologiques en consultation de médecine générale : perception des « consommateurs ». *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1371-4.
2. Bouchard D, Pigot F. Douleurs proctologiques aiguës. *Hépatogastro* 2011;18:156-65.
3. Fathallah N, Lebourgeois P, Delalande P, et al. Saignement anorectal. *Rev Prat Med Gén* 2013;27:815-21.
4. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL; standards practice task force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum* 2011;54:1059-64.
5. Higuero T, Abramowitz L, Castinel A, et al. Guidelines for the treatment of hemorrhoids (short report). *J Visc Surg* 2016;153:213-8.
6. Shanmugam V, Thaha MA, Rabindranath KS, Campbell KL, Steele RJ, Loudon MA. Rubber band ligation versus excisional haemorrhoidectomy for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005034.

## À RETENIR

## URGENCES PROCTOLOGIQUES : LES 10 MESSAGES CLÉS

### CAMILLE ZALLOT

Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital de Brabois, CHRU de Nancy, Nancy, France  
[c.zallot@chru-nancy.fr](mailto:c.zallot@chru-nancy.fr)

C. Zallot déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises AbbVie, Hospira et MSD, et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par les entreprises AbbVie, Hospira, MSD, Ferring, Janssen et Takeda.

◆ Les principales urgences en proctologie comprennent la thrombose hémorroïdaire, la fissure anale, les abcès, les anorectites infectieuses dont les infections sexuellement transmises, le prolapsus rectal irréductible, les corps étrangers intrarectaux, et le cancer du rectum sténosant.

◆ Les douleurs et les saignements sont les symptômes les plus fréquents. Les deux diagnostics les plus fréquents devant un saignement anorectal sont la pathologie hémorroïdaire et la fissure anale. Une pathologie tumorale en est la cause dans environ 10 % des cas.

◆ Un interrogatoire et un examen proctologique associant un examen de la marge anale, un toucher rectal et éventuellement une anoscopie permettent le plus souvent de faire le diagnostic.

◆ L'incision d'un abcès, l'hémostase d'un saignement externe par compression, le nitratage, l'électrocoagulation au bistouri électrique et l'excision d'une thrombose hémorroïdaire externe peuvent être réalisés sous anesthésie locale en consultation.

◆ La thrombose hémorroïdaire externe se manifeste par une douleur très vive d'apparition brutale associée à une tuméfaction plus ou moins dure au niveau

de l'anus et doit être traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgiques.

◆ Devant une thrombose hémorroïdaire externe hyperalgique, récente, limitée, avec un caillot bien constitué, l'excision sous anesthésie locale est indiquée.

◆ Chez la femme enceinte ou allaitante, la thrombose hémorroïdaire externe est le plus souvent œdémateuse, et son traitement associe des laxatifs, des antalgiques et des corticoïdes locaux et oraux.

◆ Des douleurs post-défécatrices vives et durables associées à une ulcération superficielle de l'anoderme postérieur témoignent d'une fissure anale. Le traitement repose sur des antalgiques, des laxatifs et des topiques locaux.

◆ Un abcès se manifeste par une douleur continue pulsatile associée à une tuméfaction. Le traitement est chirurgical.

◆ La mise à plat d'un abcès profond, notamment intramural, l'hémostase d'un saignement abondant, ou l'extraction d'un corps étranger imposent une prise en charge immédiate au bloc opératoire.

# VOS IMAGES



Figure 1.



Figure 2.

**NADIA FIHMI,  
ALOUANI IMANE,  
SIHAM DIKHAYE,  
NADA ZIZI**  
Service de  
dermatologie,  
CHU Mohamed VI,  
faculté de médecine  
et de pharmacie  
Oujda, Maroc  
[nfihmi@gmail.com](mailto:nfihmi@gmail.com)

Les auteurs déclarent  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

## Mycétome

**Ce patient de 45 ans** consultait pour une tumeur polyfistulisée du pied droit évoluant depuis 10 ans et gênant la marche avec, à l'anamnèse, la notion de microtraumatismes locaux. L'examen clinique notait une tuméfaction de surface hyperpigmentée, indolore, parcourue de nombreuses fistules laissant sourdre des grains blanchâtres évoquant un mycétome ou pied de Madura (fig. 1 et 2). L'étude mycologique des grains n'isolait pas d'agents fongiques et la radiographie du pied ne montrait pas de lyse osseuse. Un traitement médical par association dapsons et cotrimoxazole était prescrit pour 12 mois, avec une légère amélioration dès le premier mois de traitement ; malheureusement le patient était ensuite perdu de vue.

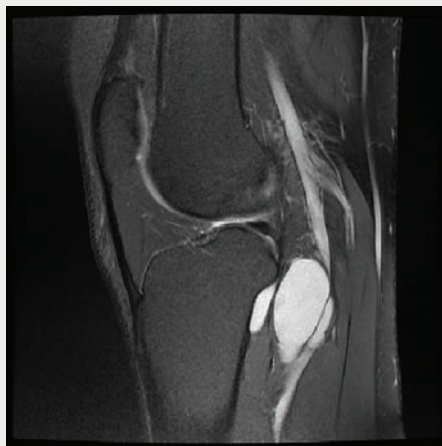
**Les mycétomes** sont des infections sous-cutanées chroniques au cours desquelles des agents fongiques (eumycètes) ou bactériens (actinomycètes) d'origine exogène produisent des grains noirs, blancs, jaunes ou rouges.<sup>1</sup> Véritable problème de santé publique dans les zones tropicales et subtropicales, ils sont rares ou méconnus au Maroc. Cette maladie touche électivement les adultes d'origine rurale ; la contamination fait suite à un ou plusieurs traumatismes le plus souvent minimes et oubliés. Le diagnostic est en général facilement évoqué devant une tuméfaction inflammatoire,

polyfistulisée, évoluant sur le mode chronique ; le pied est le plus fréquemment atteint. L'examen direct des grains ou du pus ainsi que l'histopathologie permettent une orientation diagnostique et thérapeutique. L'atteinte osseuse, principale complication, doit être recherchée systématiquement.<sup>2</sup> Les mycétomes répondent peu ou pas aux traitements médicaux, nécessitant parfois une chirurgie lourde et mutilante, n'empêchant pas les récurrences. Les mycétomes peuvent être à l'origine d'un préjudice fonctionnel et esthétique, d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

### RÉFÉRENCES

1. Iffat H, Abid K. Mycetoma revised. *N Dermatol Online J* 2011;3:147-50.
2. Mattioni S, Develoux M, Brun S, et al. Management of mycetomas in France. *Med Mal Infect* 2013;43:286-94.

# VOS IMAGES



**Le kyste poplité**, ou kyste de Baker, est une distension de la bourse commune du chef médial du gastrocnémien et du tendon du semi-membraneux.<sup>1</sup> Il est soit asymptomatique, soit révélé par une douleur postérieure du genou. Il peut être la conséquence d'une synovite secondaire à des pathologies mécaniques (lésions méniscales [75 % des cas], dégénératives ou ligamentaires, ou inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde).<sup>2</sup> Les complications sont la rupture du kyste ou la compression artérielle (forme pseudo-artéritique), veineuse (forme pseudo-phlébitique), ou nerveuse (forme pseudo-radriculaire).<sup>3</sup> Les diagnostics différentiels sont les tumeurs du creux poplité (sarcome, lymphome), les anévrysmes de l'artère poplitée, les hémangiomes, les abcès...

Le kyste poplité ne doit être traité que s'il est symptomatique.<sup>2</sup> La prise en charge consiste à traiter la cause de la synovite ou de la pathologie intra-articulaire associée, ou à réaliser une ponction évacuatrice, associée parfois à une injection de produit cortisoné intrakystique ;<sup>2</sup> les récurrences sont fréquentes. En cas de compression artérielle, une excision est réalisée ;<sup>2</sup> le traitement chirurgical est exceptionnel en raison du risque élevé de récurrence, et du risque de complications postopératoires (déficit moteur par section du nerf sciatique poplité externe, raideur articulaire séquellaire, algodystrophie). Les résultats semblent meilleurs sous arthroscopie.<sup>1</sup>

## Kyste poplité

**Ce militaire de 24 ans** consultait pour une douleur récidivante à la jambe droite, à type de crampe lors des séances de sport (périmètre de course 200 m). Cette douleur, d'apparition rapide et située sur la partie postéro-latérale externe du tibia, disparaissait rapidement à l'arrêt de l'effort, mais persistait parfois suivant un trajet précis sur la face externe de la jambe. De plus, la position à genoux ou accroupie était difficilement tenable, avec apparition rapide d'une douleur dans le genou et dans la jambe. Il n'y avait pas d'antécédent particulier. La palpation n'était pas douloureuse mais un kyste était palpable dans la fosse poplitée. L'échographie montrait un volumineux kyste poplité (50 mm x 25 mm) au contact de l'artère et du nerf poplités. L'imagerie par résonance magnétique [v. figure] confirmait le conflit vasculaire et nerveux. Une exérèse chirurgicale du kyste était décidée. L'évolution était favorable après rééducation et la reprise du sport possible sans limitation.

**GUILLAUME DELANNOY,  
CHARLES-ÉDOUARD VALLET**

Service médical  
de la force d'action  
navale à Toulon,  
Toulon, France  
[gimdy@gmail.com](mailto:gimdy@gmail.com)

Les auteurs déclarent  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

### RÉFÉRENCES

1. Parier J, Chassaing V, Lucas D. Le kyste poplité : diagnostiquer et prendre en charge. *Méd Sport* 2012;108:29-31.
2. Billières J, Lascombes P, Peter R. Kystes poplités : approches étiologique et thérapeutique. *Rev Méd Suisse* 2014;10:1211-5.
3. Diard F, Chateil J, Hauger O, Moinard M. Kystes synoviaux et kystes mucoïdes articulaires, para-articulaires et intra-osseux. *Éd Franç Radiol* 1999;80:679-96.

# LE CAS CLINIQUE

## FIÈVRE PROLONGÉE ET DOULEUR DE L'HYPOCHONDRE DROIT

**Observation.** Un homme de 53 ans, originaire du Vietnam, diabétique, consultait aux urgences pour une fièvre persistant malgré un traitement antibiotique. Huit jours auparavant, il avait consulté pour une fièvre aiguë associée à des douleurs de l'hypochondre droit, une toux sèche et des diarrhées (4 à 5 selles liquides /jour). Lors de ce 1<sup>er</sup> examen, la température était à 39 °C, la pression artérielle à 140/80 mmHg, le poids à 84 kg pour 1,72 m. L'abdomen était sensible à la palpation. L'auscultation pulmonaire montrait un syndrome pleurétique de la base droite, confirmé par le cliché thoracique. De l'amoxicilline (3 g/j) avait été prescrite. Le nouvel interrogatoire confirmait l'absence de voyage récent, d'antécédents digestifs, ou de contagé tuberculeux. Le patient était asthénique, amaigri (78 kg), la température était à 38,5 °C, la pression artérielle à 110/70 mmHg. L'examen montrait une hépatomégalie douloureuse à la palpation et une splénomégalie modérée. Le bilan biologique notait un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose à polynucléaires (12 200 polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup>), une anémie à 11 g/dL et une élévation de la protéine C-réactive à 180 mg/L, ainsi qu'une cholestase anictérique (phosphatases alcalines à 4N, transaminases normales). La glycémie était à 1,9 g/L. Le cliché thoracique montrait une ascension de la coupole diaphragmatique droite et une lame d'épanchement pleural.

CHRISTOPHE  
RAPP\*, \*\*  
CÉCILE FICKO\*

\* Centre médical  
des entreprises  
travaillant  
à l'extérieur,  
Paris, France  
\*\* Service des  
maladies infectieuses  
et tropicales,  
hôpital d'instruction  
des armées Bégin,  
Saint-Mandé, France  
[rappchristophe5@gmail.com](mailto:rappchristophe5@gmail.com)

C. Rapp déclare  
des liens ponctuels  
avec Gilead, Sigma  
Tau, Pfizer, Boehringer  
et Novartis

C. Ficko déclare  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

### UN ABCÈS HÉPATIQUE ?

**D**ans cette observation, un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques doit faire évoquer un abcès hépatique. Le diagnostic est difficile. Il s'agit d'une pathologie rare définie par une cavité suppurée en rapport avec l'invasion et la multiplication de micro-organismes aux dépens du tissu hépatique sain ou pathologique. Dans les pays occidentaux, les abcès hépatiques d'origine bactérienne sont prédominants (80 %). Les agents pathogènes peuvent contaminer le parenchyme hépatique selon plusieurs mécanismes : origine biliaire, portale (secondaire à une lésion colique

sous-jacente), hémotogène (bactériémie à partir d'un foyer infectieux à distance) ou par contiguïté avec un organe infecté ([tableau 1](#)).

L'abcès hépatique peut également être d'origine parasitaire (amébose hépatique, hydatidose, échinococcose alvéolaire) ou plus rarement fongique. L'épidémiologie des abcès hépatiques varie selon les zones géographiques, l'âge et le terrain (diabète, immunodépression, cancer). Les manifestations cliniques et biologiques inaugurales sont peu spécifiques. L'interrogatoire minutieux doit rechercher un antécédent d'amébose intestinale, un séjour même très ancien en zone tropicale,

des antécédents biliaires ou coliques, une immunodépression, un diabète. La fièvre est un signe quasi constant associé à des frissons, mais il peut s'agir au contraire d'une fièvre prolongée qui orientera vers un abcès profond. La triade typique associant de la fièvre, une douleur de l'hypochondre droit irradiant en bretelle et une hépatomégalie douloureuse à l'ébranlement du foie est rare. Elle peut égarer vers une origine biliaire (cholécystite aiguë ou angiocholite) qui peut être la cause de l'abcès, ou mimer l'irradiation douloureuse d'une pneumonie ou d'une pleurésie homolatérale. L'altération générale, avec perte >>>



# LE CAS CLINIQUE

## ABCÈS HÉPATIQUE

**TABEAU 1. PRINCIPALES CAUSES DES ABCÈS HÉPATIQUES D'ORIGINE BACTÉRIENNE**

Causes biliaires : 30-70 %	Lithiase biliaire, cholécystite, anastomose bilio-digestive, cathétérisme endoscopique des voies biliaires Cancer des voies biliaires, de la vésicule, de la tête du pancréas
Causes portales : 15-20 %	Diverticulite, appendicite, maladies inflammatoires de l'intestin, perforation digestive, salpingite, suppuration anorectale
Abcès par contiguïté : 1-5 %	Abcès sous-phrénique, sous-hépatique, cholécystite aiguë avec perforation
Causes hématogènes : 1-3 %	Sphère oto-rhino-laryngée, dentaire, gynécologique, urinaire
Abcès post-traumatiques ou iatrogènes 1-3 %	Traumatisme hépatique, sclérose endoscopique, chimio-embolisation artérielle, radiofréquence, alcoolisation
Abcès de cause non identifiée : 10-20 %	

**TABEAU 2. PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES ABCÈS À PYOGÈNES HÉPATIQUES**

Pathologie	Caractéristiques des lésions	Contexte	Diagnostic de certitude
Amébose hépatique	Souvent unique 8/10 Lobe droit 8/10 Homogène	Séjour en zone tropicale Antécédent d'amébose intestinale Âge jeune	Sérologique/ponction
Kyste hydatique	Unique ou multiples Cloisons Calcifications	Contexte épidémiologique Apyrexie Hyperéosinophilie (rupture) Rares fistules	Sérologie Imagerie
Kyste biliaire	Unique ou multiples Homogène, anéchogène Hypodense en TDM	Asymptomatique Découverte fortuite Rares surinfections	Imagerie (IRM)
Tumeur maligne nécrosée	Masse se rehaussant après injection en TDM	Hépatite B ou C Carcinome hépatocellulaire	Imagerie, ponction hépatique, marqueurs tumoraux, chirurgie
Métastases	Multiples Nodules hypo-échogènes, hypodenses ne se rehaussant pas au temps artériel en TDM	Cancer du sein, endocrines, sarcomes Âge élevé Métastases extrahépatiques	Imagerie, ponction hépatique, marqueurs tumoraux, chirurgie
Pseudotumeur inflammatoire	Unique ou multiple, foie droit Hypodense en TDM, hypovascularisée après injection	Adulte jeune Syndrome inflammatoire	Ponction-biopsie hépatique Imagerie (IRM)

IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

de poids, anorexie et des signes digestifs à type de nausées, vomissements, sont fréquents. L'ictère inaugural est inconstant (20-30 %). Il faut se méfier des présentations pulmonaires avec toux et syndrome pleural. Les anomalies biologiques (syndrome inflammatoire, cholestase, cytolyse, hypo-albuminémie) sont fréquentes mais peu spécifiques. L'inefficacité d'un traitement antibiotique probabiliste à visée pulmonaire doit attirer l'attention. Plus rarement, un sepsis sévère ou un tableau abdominal aigu (rupture) est possible.

### D'ABORD L'IMAGERIE !

L'imagerie permet de confirmer le diagnostic d'abcès hépatique, d'évaluer les complications et de rechercher la cause. Elle est primordiale pour guider la thérapeutique (ponctions, drainage percutané). Dans cette observation, la mise en évidence d'une ascension de la coupole diaphragmatique droite et d'un épanchement pleural sur le cliché thoracique renforce la suspicion. Plus rarement, en cas d'abcès du dôme hépatique, une image en brioche peut être observée. Cet aspect évocateur justifie la réalisation

immédiate d'une échographie et/ou d'une tomodensitométrie abdominale. Les abcès siègent préférentiellement dans le foie droit (3 cas sur 4). Le plus souvent uniques, ils peuvent être multiples. L'échographie abdominale, disponible au lit du patient, montre des images d'échostructure variable selon le stade évolutif de l'abcès. À la phase suppurative, l'abcès se caractérise par un contenu hypo- ou anéchogène. Les contours sont arrondis avec des parois nettes et une coque épaisse et hétérogène donnant un aspect en cocarde. L'échographie permet de visualiser

une dilatation des voies biliaires. Elle doit comporter une étude Doppler couleur, afin d'évaluer la perméabilité des structures vasculaires et portales (thrombose). La tomomodensitométrie abdominale avec une acquisition sans puis avec produit de contraste iodé aux temps artériel et portal est plus sensible que l'échographie. L'aspect varie selon la phase évolutive. En phase présuppurative, l'image est hypodense, avasculaire. À la phase suppurative, l'aspect est hétérogène, mal limité avec un aspect hypodense, parfois un fin rehaussement périphérique au temps artériel et un aspect en cible (centre hypodense et périphérie épaisse) au temps portal. L'aspect en double cible est évocateur des abcès hépatiques à pyogènes : centre hypodense, rehaussement périphérique, puis halo de foie sain hypodense (œdème périlésionnel). La présence, inconstante, d'une clarté gazeuse au sein de l'abcès est pathognomonique des abcès pyogènes du foie.

La tomomodensitométrie participe également au bilan étiologique de l'abcès (diverticulose compliquée, tumeur colique, appendicite...) et détecte ses complications locorégionales, comme un épanchement pleural ou des thromboses vasculaires (thromboses de la veine porte ou des veines sus-hépatiques). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est réservée aux contre-indications à l'injection de produit de contraste iodé. Elle peut être utile pour compléter le bilan en cas de pathologie biliaire ou des veines hépatiques. Il faut retenir que les lésions morphologiques ne préjugent pas de la cause. Au stade précoce, selon sa présentation, l'abcès du foie doit faire discuter de nombreux diagnostics différentiels (tableau 2), en particulier une amœbose hépatique chez un sujet aux antécédents de séjour en zone tropicale.

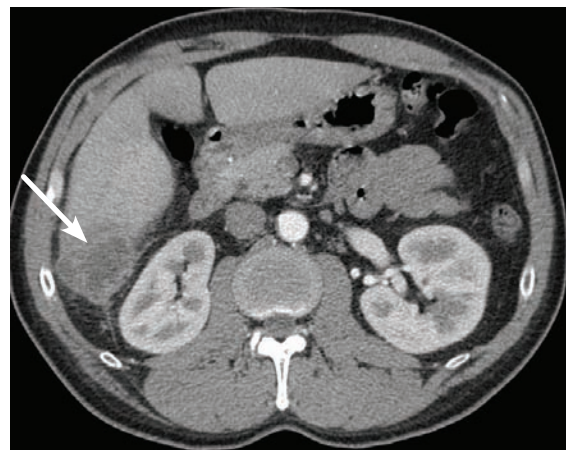
**Devant cette fièvre prolongée, la persistance du syndrome inflammatoire sous antibiotiques, la note hépatique et l'ascension de la coupole diaphragmatique**

**droite, une tomomodensitométrie abdominale était pratiquée (v. figure). Elle montrait plusieurs lésions du lobe droit du foie, hétérogènes, hypodenses, confluentes, avec un contour hyperdense (coque). Il n'y avait pas de dilatation des voies biliaires ni de thrombose vasculaire.**

### QUEL AGENT INFECTIEUX ?

Une fois le diagnostic d'abcès hépatique retenu, il faut en déterminer la cause. Le faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et morphologiques recueilli doit être complété par l'identification directe d'un agent infectieux (bactéries, amibes) ou la recherche d'anticorps dirigés contre eux (parasites, champignons, bactéries intracellulaires). Par ordre de fréquence, il faut rechercher un abcès à pyogènes et une amœbose hépatique selon le contexte (tableau 3).

Les hémocultures aérobie et anaérobies doivent être réalisées systématiquement avant toute prescription d'antibiotiques. Elles sont négatives dans la moitié des cas. La ponction-aspiration à l'aiguille ou le recueil de pus lors d'un drainage percutané guidé par échographie ou tomomodensitométrie est le complément indispensable qui permet d'isoler un agent infectieux dans deux tiers des cas. La ponction doit être réalisée après administration d'antibiotiques afin de limiter le risque de métastases septiques. Elle permet d'identifier un agent pathogène dans trois quarts des cas. La culture est polymicrobienne dans 40 à 50 % des cas. Dans certaines situations, aucune bactérie n'est identifiée. Le diagnostic de certitude de l'amœbose hépatique repose sur la sérologie. L'association de deux techniques différentes (inhibition d'hémagglutination [IHA] et immuno-enzymatique [ELISA]) permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité voisines de 100 %. En cas de négativité initiale, un second prélèvement doit être réalisé après 8 à 10 jours d'évolution.



**Figure.** Tomomodensitométrie abdominale. Lésions hypoéchogènes, mal limitées confluentes du foie droit.

Si aucune cause classique n'est retrouvée, et selon le contexte, il faut envisager la responsabilité d'autres agents infectieux tels que les mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*, mycobactéries atypiques), les bactéries intracellulaires (*Brucella*, *Yersinia*, *Bartonella*, *Pasteurella*). Chez les immunodéprimés, il faut penser aux causes fongiques et aux exceptionnelles infections par *Rhodococcus sp.* et *Nocardia sp.*

**Les hémocultures initiales étaient négatives. Un traitement probabiliste associant ceftriaxone et métronidazole était initié. La ponction du foie guidée par échographie, réalisée le lendemain matin, n'identifiait pas d'agent pathogène à l'examen direct. L'examen cyto bactériologique des urines et la coproculture étaient stériles. La sérologie de l'amœbose (IHA, ELISA) était négative. La sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 et 2 était négative. L'électrophorèse des protéines était sans anomalie.**

### UNE PRISE EN CHARGE PRÉCOCE AMÉLIORE LE PRONOSTIC

Le taux de mortalité des abcès hépatiques varie de 5 à 20 % selon la cause et le terrain des >>>

# LE CAS CLINIQUE

## ABCÈS HÉPATIQUE

**TABEAU 3. PRINCIPAUX AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES D'ABCÈS HÉPATIQUES**

Catégorie	Famille	Agent infectieux
Bactéries pyogènes	Bactéries aérobies à Gram négatif 40-60 %	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Proteus sp.</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Citrobacter</i> <i>Morganella sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Haemophilus sp.</i> <i>Yersinia sp.</i> <i>Legionella sp.</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Francisella tularensis</i>
		<i>Enterococcus sp.</i> Streptocoques du groupe D <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus milleri</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Bactéries aérobies à Gram positif 10-20 %	<i>Bacteroides sp.</i> <i>Fusobacterium sp.</i> <i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Actinomyces</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella</i> <i>Peptococcus sp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
	Bactéries anaérobies 35-45 %	
	Infection polymicrobienne 40-50 %	
Autres bactéries		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Mycobactéries atypiques <i>Brucella</i> , <i>Pasteurella</i>
Parasites		<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Echinococcus granulosus</i> (hydatidose) <i>Echinococcus multilocularis</i> <i>Fasciola sp.</i> (distomatose)
Champignons		<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i>

patients. La précocité de la prise en charge adaptée améliore le pronostic. Le traitement comprend la prise en charge de l'abcès lui-même et l'éradication de la porte d'entrée afin d'éviter la récurrence.

L'antibiothérapie probabiliste et le drainage percutané de l'abcès hépatique sont les deux piliers actuels du traitement. La chirurgie est réservée

aux échecs du traitement médical et à la cause de l'abcès si elle nécessite une sanction chirurgicale.

Les indications dépendent du nombre et de la taille des abcès, de leur localisation hépatique, de la gravité du patient et de la réponse initiale au traitement médical.

L'administration précoce d'une antibiothérapie probabiliste à large

spectre tenant compte de la fréquence des atteintes polymicrobiennes après prélèvements microbiologiques est systématique. Elle doit être instaurée par voie parentérale et avant tout geste percutané, et doit couvrir les bacilles à Gram négatif, les streptocoques du genre entérocoque et les anaérobies. Elle associe au métronidazole actif sur *Entamoeba histolytica* une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (mais ce schéma est inactif sur l'entérocoque, ce qui peut justifier l'adjonction d'amoxicilline par voie intraveineuse), ou l'association pipéracilline et tazobactam. Un aminoside peut être ajouté en cas de forme grave. En cas d'allergie ou d'intolérance aux bêta-lactamines, les fluoroquinolones sont une alternative. L'antibiothérapie est secondairement adaptée aux résultats des prélèvements microbiologiques et de l'antibiogramme. La durée totale du traitement est de 4 à 6 semaines dont 15 jours par voie parentérale.

Le drainage percutané sous guidage échographique ou tomodynamométrique peut être nécessaire d'emblée en cas d'abcès hépatique volumineux ou de forme grave. Il est indispensable en cas d'échec de l'antibiothérapie probabiliste initiale (persistance de la douleur et de la fièvre à 72 heures). La ponction ou le drainage percutané sont souvent réalisés à visée diagnostique (identification de l'agent infectieux). Le drain aspiratif en place, qui permet l'évacuation et le drainage de la collection en quelques jours, est plus efficace que la ponction-aspiration à l'aiguille réservée aux abcès hépatiques de petite taille ou de localisation complexe pour un drainage percutané.

La chirurgie est indiquée en cas d'échec du drainage percutané bien conduit ou dans les formes graves inaugurales (choc septique, rupture). L'amœbose hépatique est traitée par métronidazole pendant 7 à 10 jours, complétée par une cure d'un amœbicide de contact (tiliquinol-tilbroquinol, 4 gélules par jour pendant 10 jours) afin de limiter le risque de récurrence. Le drainage percutané peut être indiqué en cas d'abcès amibien

volumineux, de forme grave inaugurale ou d'échec du traitement par métronidazole à 72 heures.

Quelle que soit la cause, l'évaluation du terrain (infection par le VIH, immunodépression, cancer) et la prise en charge thérapeutique d'une décompensation d'une comorbidité (diabète en particulier) sont indispensables.

**L'évolution initiale était marquée par la régression des douleurs abdominales et de la fièvre en 48 heures. La culture du pus de la ponction hépatique était stérile. Au 5<sup>e</sup> jour, on notait une réascension de la fièvre et l'apparition d'une amaurose brutale de l'œil droit. L'examen ophtalmologique confirmait le diagnostic d'uvéïte droite en faveur d'une endophtalmie. La ponction de la chambre antérieure de l'œil était stérile. Un traitement par ceftazidime intravitréale était débuté. Les hémocultures réalisées lors d'un pic de fièvre isolaient une *Klebsiella pneumoniae* résistante à l'amoxicilline. L'analyse de la souche confirmait la présence du gène *mag A* (*mucoviscosity-associated antigen*) spécifique du sérotype K1 caractérisée par sa virulence, à l'origine de métastases septiques. L'IRM cérébrale montrait une lésion ischémique frontale gauche en faveur d'un embol septique. L'échographie cardiaque réalisée était normale. L'antibiothérapie initiale était relayée par une association amoxicilline-acide clavulanique conduite pendant 6 semaines.**

## ATTENTION AUX COMPLICATIONS !

Les abcès hépatiques (en particulier d'origine pyogène ou amibienne) peuvent entraîner des complications graves locales et générales. Sur le plan local, il s'agit de thromboses plus ou moins étendues du système porte ou des veines sus-hépatiques qui relèvent d'un traitement anticoagulant. La rupture d'un abcès hépatique volumineux dans la plèvre ou le péritoine est également

possible. Les principales complications du drainage percutané qui sont la rupture de l'abcès hépatique, l'hématome sous-capsulaire et la contamination pleurale doivent être connues.

Les complications générales (choc septique, défaillance multiviscérale) sont fréquentes chez les sujets âgés ou au terrain fragile. Les atteintes par voie hématogène peuvent être responsables de métastases septiques à distance, parfois favorisées par le drainage de l'abcès. L'incidence des métastases septiques oculaires et neurologiques est particulièrement élevée au cours des infections par *K. pneumoniae* de sérotype K1 qui sont caractérisées par leur virulence. Initialement rapportés en Asie et associés au diabète, les abcès hépatiques d'origine hématogène sont en augmentation en Europe. Dans la moitié des cas, il n'existe pas de facteur favorisant. La porte d'entrée est rarement retrouvée.

## QUELLE PORTE D'ENTRÉE ? QUELLE SURVEILLANCE ?

Dans les abcès à pyogènes, la recherche d'une cause biliaire (lithiase, cancer) ou digestive (polype, cancer colique, appendicite ou maladies inflammatoires de l'intestin) complète la prise en charge. Elle repose sur la réalisation d'examen d'imagerie (échographie, écho-endoscopie, tomodensitométrie, IRM) et d'une coloscopie. Dans les formes extradiigestives (urinaire, gynécologique, oto-rhino-laryngée, dentaire), l'enquête s'avère souvent complexe, et dans 20 % des cas aucune cause n'est mise en évidence.

La surveillance initiale des abcès hépatiques repose essentiellement sur les données cliniques (régression de la fièvre, disparition des douleurs, reprise du poids) et la normalisation des paramètres biologiques en quelques semaines (régression du syndrome inflammatoire, correction des anomalies hépatiques). La régression des anomalies morphologiques (échogra-

phie, tomomdensitométrie) est lente (plusieurs mois). Elle ne constitue pas un signe d'échec chez un patient asymptomatique. La persistance d'images séquellaires est fréquente en tomomdensitométrie.

**Quelques jours plus tard, la coloscopie réalisée mettait en évidence des polypes bénins. Aucune autre porte d'entrée possible n'était identifiée. L'évolution secondaire était favorable, avec guérison de l'abcès hépatique et récupération partielle de la vision de l'œil droit.**

## RETARD DIAGNOSTIQUE

L'abcès hépatique, majoritairement d'origine bactérienne, est une pathologie rare. Dans les formes atypiques, le retard diagnostique est fréquent. L'imagerie qui permet le diagnostic et guide la thérapeutique est la pierre angulaire de la prise en charge. Le traitement, multidisciplinaire, comporte une antibiothérapie probabiliste systématique, souvent un drainage radiologique, rarement un geste chirurgical. ☺

## RÉFÉRENCES

- Chiche L, Dargère S, Le Pennec V, Dufay C, Alkofer B. Pyogenic-liver abscess: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:1077-91.
- Alkofer B, Dufay C, Parienti JJ, Lepennec V, Dargère S, Chiche L. Are pyogenic liver abscesses still a surgical concern? A Western experience. *HPB Surg* 2012;2012:316013.
- Lardièrre-Deguelle S, Ragot E, Amroun K, et al. Hepatic abscess: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2015;152:231-43.
- Decré D, Verdier C, Emirian A, et al. Emerging severe and fatal infections due to *Klebsiella pneumoniae* in two university hospitals in France. *J Clin Microbiol* 2011;49:3012-4.
- Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1 : an emerging pathogen that causes septic, ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis* 2007;45:284-93.
- Silvain C, Chagneau-Derrode C, Cruegeon C, Tasu JP. Abcès non parasitaires du foie. Diagnostic et conduite à tenir. EMC Elsevier SAS Paris, Hépatologie, 7-015-C-15, 2006.
- Merens A, Rapp C, Fabre R, Cavallo JD. Utility and limitations of laboratory diagnosis of amebiasis. *Med Trop* 2005;65:167-75.
- Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. Infections intra-abdominales. In E. Pilly: Paris: Allinea Plus ed, 2016.



**UN GLAUCOME.** L'élévation de la pression intraoculaire est très souvent progressive, et de ce fait très rarement ressentie. La dégradation du champ visuel est, elle aussi, progressive et souvent partiellement compensée par l'addition des champs visuels des deux yeux, et de ce fait ressentie seulement très tardivement par les patients, à un stade où le nerf optique est quasiment complètement détruit.

## Une maladie silencieuse mais un traitement bien contraignant...

PROPOS DE MME R.

COMMENTAIRES DU  
P<sup>e</sup> FLORENT APTEL,  
CHU de Grenoble,  
président de  
l'Association France  
Glaucome  
[fpapel@chu-grenoble.fr](mailto:fpapel@chu-grenoble.fr)

COMMENTAIRES  
DE L'ASSOCIATION  
FRANCE GLAUCOME,  
Boulogne-Billancourt  
[asso4rglaucome@free.fr](http://asso4rglaucome@free.fr)  
[associationfrance-glaucome.fr](http://associationfrance-glaucome.fr)

F. Aptel déclare  
des liens ponctuels  
avec Alcon, Allergan,  
Novartis et Théa.

### TÉMOIGNAGE DE M<sup>ME</sup> R, 64 ANS

Je suis myope et astigmat. Lors d'une visite de routine chez mon ophtalmologiste en 2000, la pression oculaire de mes deux yeux était un peu trop élevée. Il me parle de glaucome, et me prescrit un collyre matin et soir.

Il me revoit régulièrement, je suis bien surveillée, et la pression reste acceptable, mais j'ai un glaucome à angle ouvert... c'est difficile à admettre mais c'est ainsi. Je connais un peu le problème puisque ma mère a aussi un glaucome, c'est héréditaire. Le traitement est poursuivi jusqu'en 2010 avec tous les effets secondaires des collyres contre le glaucome : yeux secs, irritations (sensation de sable) et les précautions à prendre quand on voyage... garder les collyres au frais, penser à les mettre tous les jours, etc. Depuis cette découverte, tout était resté stable.

En octobre 2010, la pression est élevée malgré le traitement ; un autre collyre m'est alors prescrit, à utiliser matin et soir. En novembre, c'est un 3<sup>e</sup> collyre à base de bêtabloquants, qui fait mieux baisser la pression, mais je suis très essoufflée... je dois voir un cardiologue. En décembre, après divers examens (électrocardiogramme, test à l'effort, échographie

du cœur), il faut discuter du remplacement du collyre contenant un bêtabloquant. Début janvier 2011, remplacement par un 4<sup>e</sup> collyre, à mettre 3 fois par jour. Mi-janvier, la pression est à nouveau élevée, et un 5<sup>e</sup> collyre m'est prescrit. Début février, j'ai des céphalées, la pression est toujours élevée, un autre collyre est ajouté (beaucoup de gouttes à mettre...). Une semaine après, la pression est encore élevée, les céphalées persistent et je suis bien fatiguée... nouveau traitement, cette fois-ci des comprimés de Diamox me sont prescrits en plus des collyres. Fin février, la pression est enfin normale. Mon ophtalmologiste m'envoie consulter un spécialiste du glaucome... rendez-vous en mars : plusieurs examens, champ visuel et tomographie en cohérence optique (sorte de scanner du nerf optique) sont faits, le traitement est poursuivi.

Ce traitement restera en place jusqu'en 2014 avec une consultation tous les trois mois... La pression des yeux est plus ou moins bonne, je ne comprends pas tout, et je me demande si mon glaucome va évoluer... je cherche une association de patients avec qui je pourrais partager mes soucis... C'est en janvier 2014 que je lis un article dans *Science & Vie* au sujet du glaucome. Je demande par mail à l'auteur s'il existe une association pour nous, patients atteints de glaucome. Sa réponse est rapide, il m'oriente vers l'Association France Glaucome.

Je suis « sauvée » ! Je me présente au bus de dépistage du glaucome qui passe dans ma ville : accueil remarquable, pression prise, un peu trop élevée, et après discussion je prends rendez-vous au CHU de Bordeaux. Quelle chance ! Je ne remercierai jamais assez tous les professionnels qui m'ont prise en charge.

Après un nouveau traitement lourd (3 collyres en même temps), la pression reste acceptable, je m'organise avec les effets secondaires, sécheresse des yeux, irritation, fatigue... En octobre 2015, le traitement est encore modifié. En décembre, les collyres n'agissent plus, la décision est prise : « il faut opérer » !

L'organisation se met en place. La sclérectomie de l'œil gauche est faite le 11 janvier 2016 puis l'œil droit le 25 janvier 2016. L'œil droit a développé une cataracte suite au traitement postopératoire, je reste 5 mois avec une vision à 3/10 seulement. L'opération de la cataracte est faite le 8 juin 2016. Le cristallin est mobile, ce n'est pas facile pour le chirurgien mais c'est réussi.

Actuellement, j'y vois très bien, je vis normalement, conduite, sport, lecture. J'adhère à l'Association France Glaucome où je suis en contact avec d'autres patients, des professionnels pour des actions diverses autour du glaucome, informations, dépistage et suivi. Je ne me sens plus seule. Merci à tous ! >>>

# VIVRE AVEC... UN GLAUCOME

## COMMENTAIRES DU PR FLORENT APTEL

Le glaucome est caractérisé par une destruction des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (cellules constituant le nerf optique), entraînant une réduction du champ visuel et pouvant aboutir, à un stade tardif, à la cécité.

L'élévation de la pression à l'intérieur de l'œil est le principal facteur conduisant à la destruction du nerf optique, et le seul facteur accessible à un traitement. D'autres facteurs peuvent également contribuer à la dégradation du nerf optique – une myopie forte, une cornée anormalement fine, des facteurs héréditaires, une irrigation sanguine insuffisante du nerf optique – mais ne sont pas modifiables. Le traitement du glaucome, quelle que soit la méthode, a donc pour objectif un abaissement stable et durable dans le temps de la pression intra-oculaire. Pour un patient donné, le but du traitement est de déterminer le niveau de la pression intra-oculaire cible (variable d'un individu à l'autre) qui permet de stabiliser la maladie glaucomateuse.

Comme mentionné dans le témoignage ci-dessus, le traitement de première ligne est souvent médical. Il existe environ 4 ou 5 classes thérapeutiques aux modes d'action variés, et administrées généralement par voie topique (collyres).

Comme dans toutes les pathologies chroniques pouvant être freinées ou stabilisées par un traitement médical pris sur une longue période, voire à vie, l'efficacité du traitement dépend très largement de l'observance des patients. Le glaucome a de nombreuses spécificités pouvant influencer l'observance aux médicaments hypotonisants. Tout d'abord, le glaucome est très longtemps asymptomatique. Ce qui n'aide pas à la compréhension des conséquences potentielles de la maladie et ne motive pas les patients à suivre

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde, avec 80 à 110 millions de personnes atteintes, dont environ 3 millions d'aveugles. En Occident et en Afrique, le glaucome primitif à angle ouvert représente environ 50 à 70 % de l'ensemble des glaucomes. Dans le monde, le glaucome primitif à angle ouvert représente environ la moitié de l'ensemble des glaucomes, l'autre moitié étant presque exclusivement représentée par les glaucomes par fermeture de l'angle, qui prédominent en Asie. La prévalence du glaucome est d'environ 0,5 à 1 % d'une population adulte de plus de 40 ans en Europe et en Amérique du Nord. Ainsi, en France, on peut estimer le nombre de patients glaucomateux à environ 1 million. Face à cette situation, France Glaucome œuvre en regroupant les malades atteints de glaucome, leur entourage et les professionnels de santé spécialisés dans le glaucome. Elle édite différents documents d'information spécifiquement destinés aux patients glaucomateux, organise des réunions d'information pour les patients, peut mettre en relation



un patient avec d'autres patients bénévoles, et aide à la prise en charge des conséquences du glaucome sur la vision par une mise en relation avec des professionnels. Elle plaide pour un dépistage des sujets à risque (antécédent familial de glaucome, myopie forte, sujets noirs), leur conseillant de faire réaliser un examen ophtalmologique annuel à partir de l'âge de 50 ans, avec à chaque fois une mesure de la pression intraoculaire.  
<http://www.associationfranceglaucome.fr/>  
[www.unadev.com](http://www.unadev.com)

leur traitement. Pour de nombreux patients glaucomateux, la seule traduction de la maladie est la gêne liée aux effets indésirables des collyres. Ainsi, l'ophtalmologiste Raymond Étienne disait des patients qu'ils se plaignaient rarement de leur glaucome mais toujours de leur traitement, et cela est bien rapporté dans le témoignage de Mme R. Deuxièmement, le glaucome est souvent une affection du sujet âgé. Ces patients ont souvent d'autres pathologies chroniques associées nécessitant des traitements contraignants et pouvant les conduire à négliger leur glaucome. Troisièmement, l'annonce du diagnostic de glaucome et, à un stade plus tardif, l'apparition d'un déficit du champ visuel sont souvent anxiogènes. Ces retentissements de la maladie sur la qualité de vie peuvent entraîner des prises médicamenteuses inadaptées, aussi bien des surdosages que des arrêts de traitement

par désespoir. De même, le caractère uniquement stabilisateur du traitement du glaucome, mais jamais curatif du fait du caractère irréversible de l'atteinte du nerf optique, peut diminuer la croyance des patients en l'efficacité des traitements. Enfin, il existe une particularité spécifique à l'ophtalmologie, qui est la voie d'administration du traitement. L'instillation des collyres doit être parfaitement exécutée pour que l'efficacité soit optimale. Chez la plupart des patients, le traitement reste uniquement médicamenteux. Lorsque cela n'est pas le cas, un traitement chirurgical consistant à réaliser une petite ouverture dans la paroi de l'œil est envisagé. La chirurgie du glaucome n'est pas dénuée de risques (infection oculaire, développement d'une cataracte, hémorragie, etc.), et reste de ce fait réservée aux glaucomes pour qui tous les collyres ont échoué à stabiliser l'évolution de la maladie. 

### VOIR AUSSI

Le dossier *Glaucome* paru dans *La Revue du Praticien* en mai 2016.



## DANS LA DÉMARCHE EN SOINS PALLIATIFS.

Les professionnels de santé doivent apprendre à repérer précocement les besoins en termes de soins palliatifs chez « les personnes approchant de la fin de leur vie » et intégrer leurs nouveaux droits.

## La démarche palliative doit désormais être anticipée

MICHÈLE  
LÉVY-SOUSSAN

Unité mobile  
d'accompagnement  
et de soins palliatifs,  
groupe hospitalier  
Pitié-Salpêtrière,  
Paris, France  
[michelevysoussan@yahoo.fr](mailto:michelevysoussan@yahoo.fr)

M. Lévy-Soussan  
déclare n'avoir  
aucun lien d'intérêts.

### • CE QUI EST RÉELLEMENT NOUVEAU

#### La notion de « démarche palliative » est désormais privilégiée

L'accent mis sur la démarche palliative permet d'aborder les situations de fin de vie de façon anticipée : accorder une place aux questions éthiques, à l'accompagnement psychologique, aux soins de confort, au juste soin, doit permettre de repérer précocement les besoins en termes de soins palliatifs des « personnes approchant de leur fin de vie ». La démarche palliative initiée précocement, dès l'entrée dans le parcours de soins d'une maladie grave évolutive engageant le pronostic vital, facilite la transition vers des soins palliatifs exclusifs lorsque les traitements spécifiques atteignent leurs limites.

Le but est de ne pas séparer les soins palliatifs des traitements spécifiques de la maladie et de viser le développement d'une « culture » ou « *démarche palliative qui a pour vocation l'intégration d'une compétence en soins palliatifs dans toute pratique clinique où que se trouve le patient (unité de soins intensifs, EPHAD, CHU, établissement médico-social, domicile...)* ». »

De nombreuses études<sup>1</sup> montrent que les soins palliatifs commencés tôt améliorent la qualité de vie, le contrôle des symptômes, la compréhension du pronostic, dans certains cas augmentent l'espérance de vie,

diminuent le nombre de dépressions, permettent d'éviter des traitements disproportionnés et des hospitalisations non programmées et contribuent à limiter les dépenses de santé.

#### À toutes les étapes du parcours de soins

Désormais la démarche palliative doit être associée à toutes les étapes du parcours de soins d'une personne atteinte d'une maladie grave, depuis l'annonce diagnostique avec une attention particulière, jusqu'aux différents devenir (en association avec les traitements spécifiques de la maladie, en établissement hospitalier ou en ambulatoire, lors d'intercures, de rechutes, en cas de limitations thérapeutiques, et bien sûr en fin de vie).

La démarche palliative s'inscrit donc dans la durée : elle accompagne le patient tout au long de sa maladie, s'adapte aux améliorations et aux complications jusqu'au décès.

Il importe à chaque étape de la maladie, mais aussi selon une temporalité propre au patient, de favoriser l'expression de sa volonté et de ses priorités à partir des éléments médicaux transmis. La démarche palliative est en effet centrée sur les besoins, les attentes et les projets du patient, de sa famille et de ses proches, et est régulièrement réévaluée.

#### Tous les patients dont l'état est grave sont concernés

Ce qui est nouveau est d'élargir la

démarche palliative à des patients gravement atteints dans différents contextes (aigu, ou état précaire prolongé, ou état chronique décompensé). Toutes les personnes approchant de leur fin de vie et qui sont dans l'une ou l'autre des situations suivantes doivent pouvoir, en cas de besoins identifiés, accéder précocement aux soins palliatifs, quels que soient leur état de santé ou leur perte d'autonomie, quel que soit leur lieu de soins et s'ils en sont d'accord. C'est une démarche qui concerne donc des personnes dont l'état général est précaire et associé à des comorbidités graves, ou atteintes de maladie grave, évolutive, potentiellement mortelle, ou qui risquent de mourir d'une complication aiguë survenant au cours d'une maladie préexistante, ou dont le pronostic vital est menacé par une affection aiguë causée par des événements soudains et catastrophiques.

#### Tous les professionnels de santé doivent adopter cette démarche

Ce qui est nouvellement énoncé, c'est que tous les professionnels engagés dans le soin ou l'accompagnement sont concernés par l'identification qui peut être portée par l'équipe qui prend en charge le patient quel que soit son lieu de vie (partage lors des réunions pluri-professionnelles).

Lorsqu'il n'est pas évident de savoir si le patient relève ou non de soins palliatifs, certains outils décrits

>>>

## LES NOUVEAUX DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

- Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des personnes malades et des personnes en fin de vie, <http://bit.ly/2cofdbk>
- Mise au point sur la démarche palliative. Haute Autorité de santé [HAS], décembre 2016, <http://bit.ly/2jmsvZC>
- Plan de soins palliatifs 2015-2018, <http://bit.ly/2jOCshO>
- Résolution « Soins palliatifs » adoptée par l'Organisation mondiale de la santé en 2014, <http://bit.ly/2jV9Zs9>
- Planification des soins futurs conduisant à proposer une déclaration anticipée des souhaits et des préférences, la rédaction de directives anticipées, la désignation d'une personne de confiance. Pourquoi et comment rédiger mes directives anticipées ? HAS, octobre 2016, <http://bit.ly/1TGc5HB>
- Le domicile dans l'organisation des parcours. HAS, juin 2016, <http://bit.ly/2knEIvK>

dans les recommandations peuvent être utiles :

- l'outil d'indicateurs de soins palliatifs et de support (*Supportive & Palliative Care Indicators Tool* [SPICIT]) peut être utilisé en ville et à l'hôpital et est disponible\* en français ; il permet d'identifier les personnes dont l'état de santé risque de s'aggraver, ou risquant de décéder, par des indicateurs généraux de l'altération de l'état général, et par des indicateurs cliniques d'une ou plusieurs pathologies avancées (cancer, maladie neurologique, démence/fragilité, maladie cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hépatique) ;
- la question « *Serais-je surpris(e) si ce patient décédait au cours des 12 prochains mois ?* » peut aider les médecins à estimer intuitivement le pronostic ; elle est complémentaire des autres facteurs pronostiques liés au malade et à la maladie ;
- les outils Pallia 10 et Pallia 10 Géronto (disponibles sur le site\*\* de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs [SFAP]) peuvent aider à identifier ces patients ;
- la grille de questionnement éthique du Dr Sebag Lanoe.<sup>2</sup>

Mais cette identification des patients susceptibles de bénéficier d'une démarche palliative concerne aussi tous les professionnels de santé, quels que soient leur spécialité et leur lieu d'exercice ; un recensement

des ressources existantes autour du patient et leur mise en lien, ainsi qu'une évaluation des besoins (présents et attendus) doit être assurée par l'un d'eux et partagé avec tous les acteurs de soins concernés.

### Une démarche à initier précocement

Il est important de parler de la démarche palliative précocement, bien avant la fin de vie, notamment pour accompagner le patient et lui permettre de participer aux décisions médicales qui le concernent, d'aborder les questions éthiques et le juste soin, d'avoir accès plus facilement et progressivement aux soins palliatifs.

Le dialogue peut être engagé dans le suivi de l'annonce d'une maladie grave ou à l'occasion d'une complication ou d'une aggravation de la maladie, d'une hospitalisation, ou de l'apparition d'une comorbidité ou d'une autre pathologie.

Dans certains cas, la personne malade peut elle-même évoquer ses inquiétudes, poser des questions sur son devenir ou sur ses soins futurs. Tout médecin doit être prêt ou se préparer à proposer cette démarche palliative, avec une vigilance particulière aux points suivants :<sup>3</sup>

- savoir ce que la personne peut et veut entendre, quelles sont ses attentes ; s'assurer au préalable et régulièrement au cours de l'entre-

tien que le patient souhaite ces informations, vérifier ce qu'il a compris de sa maladie et de son état de santé, sans hésiter à réitérer les informations partagées ;

- ne pas retarder cette information ; informations sur la maladie, sur les traitements spécifiques de la maladie (finalités, effets indésirables), les soins et traitements palliatifs, les réponses possibles à ces traitements, la prise en charge des symptômes ;
- faire preuve de bienfaisance face au devoir d'information et au devoir de tact, de mesure et d'empathie ;
- s'ajuster aux réactions émotionnelles, au niveau de détresse éventuelle et assurer un soutien du patient ;

– faciliter l'implication du patient dans la prise de décision ; la planification des soins futurs permet de construire un projet de soins, de traitement et d'accompagnement adapté aux souhaits du patient pour sa fin de vie et éventuellement d'aborder les directives anticipées ;

- ne pas faire perdre tout espoir au patient, sans pour autant entretenir ou favoriser des attentes irréalistes, en expliquant que le mot « palliatif » ne signifie pas « dernières semaines de vie », mais soins actifs – intensifs le cas échéant – et continus, la décision de l'arrêt éventuel des traitements spécifiques de la maladie est toujours réévaluée et peut être transitoire ;

- être attentif à l'entourage et vigilant quant au contenu et à la compréhension des informations échangées ;

– avoir le souci de la cohérence de l'information transmise par les différents professionnels, et d'en assurer le partage.

En conclusion, cette démarche qui fait l'objet d'un document de l'organisation des parcours de la Haute Autorité de santé (*L'essentiel de la démarche palliative*, avec ses annexes et sa fiche de synthèse) largement reprise ici, s'inscrit plus largement dans les principes de la résolution « Soins palliatifs » adoptée par l'Organisation mondiale de la santé en 2014.

\* [www.spict.org.uk/the-spict/spict.fr](http://www.spict.org.uk/the-spict/spict.fr)

\*\* [www.sfap.org](http://www.sfap.org)

\*\*\* [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)



## ● CE QUI MODIFIE LES PRATIQUES

### Trois points principaux qui modifient les pratiques dans la loi de 2016

**Le droit à ne pas subir d'acharnement.** La loi de 2005 n'était pas toujours bien respectée ; elle a été reformulée et complétée. Un des apports de la loi de 2016 est de mettre en avant l'importance de se conformer à la volonté du patient qui fixe pour lui-même ce qui est ou non un acharnement. Mais la loi apporte-t-elle suffisamment de clarté lorsque le patient lui-même et/ou ses proches réclament l'instauration ou la poursuite d'un traitement jugé déraisonnable par les médecins ?

**Le caractère contraignant des directives anticipées écrites par le patient** est un changement majeur apporté par le nouveau texte.

**La sédation profonde et continue jusqu'au décès.** Dans le droit à être soulagé en fin de vie, ce qui modifie les pratiques vient de la sédation profonde et continue jusqu'au décès ; cela signifie que le médecin ne peut se soustraire à son obligation de la mettre en œuvre, si les conditions fixées par la loi sont respectées. Deux exemples : le premier est celui d'un patient dont le pronostic est réservé à court terme avec des souffrances réfractaires et qui en fait la demande, la sédation profonde et continue jusqu'au décès est un droit (dyspnée réfractaire sur cancer) ; le second est celui d'un patient qui refuse la mise en œuvre ou le maintien artificiel en vie, si sa décision risque d'entraîner une souffrance insupportable.

### Apprendre à délibérer pour se questionner

Les médecins doivent avec les patients, leur entourage, les équipes soignantes construire des délibérations afin de s'entendre sur les objectifs de soins en se questionnant notamment sur les points suivants : – est-il souhaitable de nourrir artificiellement une personne atteinte d'une maladie neurologique entraî-

nant une tétraplégie ascendante ? – est-il opportun de poursuivre des chimiothérapies chez un patient asthénique atteint de cancer métastasé ?

– est-il légitime de réanimer un enfant prématuré qui a souffert d'une anoxie prolongée lors de sa naissance ?

## ● CE QUI EST ABANDONNÉ

C'est d'identifier tardivement et seulement à la fin de la vie une situation relevant de soins palliatifs. C'est de cantonner les soins palliatifs aux malades souffrant de cancer, alors que, selon les pathologies, différentes trajectoires de vie ont été définies pour illustrer les parcours de soins des patients (Observatoire national de la fin de vie) :<sup>4</sup>

– trajectoire 1 dite du déclin rapide : 50 % des patients relevant de soins palliatifs ; modèle du cancer ;  
– trajectoire 2 dite du déclin graduel : environ 40 %, essentiellement par insuffisance d'organe ; avec des épisodes de détérioration aigus et des temps de récupération ; marquée par une mort parfois soudaine et inattendue ;  
– trajectoire 3 dite du « déclin lent » : perte progressive des capacités fonctionnelles et cognitives ; 12 % des personnes en fin de vie ; correspond aux maladies neuro-dégénératives.

## ● DU CÔTÉ DES PATIENTS

Décollant légitimement de ce qui précède, les nouveaux droits des patients définis par la loi du 2 février 2016 sont énoncés dans l'encadré page 178.

## ● IMPACT SUR L'ORGANISATION DES SOINS

L'organisation des parcours relatifs aux soins palliatifs est décrite dans deux documents de la HAS de 2015 et 2016.<sup>\*\*\*</sup>

Le nouveau Plan soins palliatifs

2015-2018 a été élaboré avec un budget de 190 millions d'euros dont 40 en 2016). Son comité de pilotage est présidé par Vincent Morel de la SFAP.

Le Plan a deux priorités : placer le patient au cœur des décisions qui le concernent et développer des prises en charge au domicile. Ses objectifs sont :

– d'informer le patient sur ses droits (Centre national dédié aux soins palliatifs et à la fin de vie ; ce centre est créé par la fusion de deux organismes actuels) ; avec, début 2017, une grande campagne de communication, en particulier sur les directives anticipées ;  
– de développer les prises en charge au domicile ou dans les maisons de retraite ; il est prévu de créer 30 nouvelles équipes mobiles de soins palliatifs sur l'ensemble du territoire ;  
– d'accroître les compétences des professionnels : formation développée et décloisonnée ; création d'une filière universitaire spécifique dédiée aux soins palliatifs et à l'accompagnement en fin de vie ;  
– de réduire les inégalités d'accès aux soins palliatifs avec l'objectif que chaque région dispose d'au moins 1 lit de soins palliatifs pour 100 000 habitants d'ici 2018.

## ● LES QUESTIONS QUI SE POSENT

### Accroître nos connaissances

Il nous faut mieux connaître et décrire les signes cliniques consécutifs aux limitations des thérapeutiques de support (dialyse, ventilation assistée, hydratation, alimentation...) afin de mieux anticiper et accompagner le patient et ses proches. Il nous faut mieux identifier les facteurs pronostiques qui permettent de mieux prédire l'évolution sous traitement.

### Coût et équité : comment les appréhender ?

La valorisation d'un acte médical technoscientifique et curatif pose des problèmes d'équité et de santé publique dans un système de >>>

## EXTRAITS DE LA LOI « CRÉANT DE NOUVEAUX DROITS EN FAVEUR DES MALADES ET DES PERSONNES EN FIN DE VIE » DU 2 FÉVRIER 2016

« (...) Toute personne a le droit d'avoir une fin de vie digne et accompagnée du meilleur apaisement possible de la souffrance. »

### ◆ **Obstination déraisonnable**

« Les actes mentionnés à l'article L. 1110-5 ne doivent pas être mis en œuvre ou poursuivis lorsqu'ils résultent d'une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou lorsqu'ils n'ont d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris, conformément à la volonté du patient et, si ce dernier est hors d'état d'exprimer sa volonté, à l'issue d'une procédure collégiale définie par voie réglementaire. La nutrition et l'hydratation artificielles constituent des traitements qui peuvent être arrêtés. »

### ◆ **Article L. 1110-5 – Sédation**

« À la demande du patient d'éviter toute souffrance et de ne pas subir d'obstination déraisonnable, une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, est mis en œuvre dans les cas suivants :  
1° Lorsque le patient atteint d'une maladie grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme présente une souffrance réfractaire aux traitements ;

2° Lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.

Lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté, et, au titre du refus de l'obstination déraisonnable, dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie, celui-ci applique une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie.

La sédation profonde et continue associée à une analgésie est mise en œuvre selon la procédure collégiale. »

### ◆ **Article L. 1111-11 – Directives anticipées**

« Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées expriment la volonté de la personne relative à sa fin de vie en ce qui concerne les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitement ou d'acte médicaux. À tout moment et par tout moyen, elles sont révisables et révocables. Elles peuvent être rédigées conformément à un modèle qui prévoit la situation de la personne selon qu'elle se sait ou non atteinte d'une affection grave au moment où elle les rédige.

Les directives anticipées s'imposent au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation et lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale. »

### ◆ **Article L. 1111-6 – Personne de confiance**

« Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Elle rend compte de la volonté de la personne. Son témoignage prévaut sur tout autre témoignage. »

### ◆ **Article L. 1111-12.**

« Lorsqu'une personne en phase avancée ou terminale d'une affection grave ou incurable, qu'elle qu'en soit la cause, est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin a l'obligation de s'enquérir de l'expression de la volonté exprimée par le patient. En l'absence de directives anticipées, il recueille le témoignage de la personne de confiance ou, à défaut, tout autre témoignage de la famille ou de ses proches. »

tarification (T2A) qui favorise l'obstination déraisonnable au détriment du juste soin et d'un accompagnement du patient et des proches, après avoir limité les traitements spécifiques de la maladie n'apportant plus d'amélioration.

### **Nouveaux débats de société ou éthiques**

De nouvelles questions émergent et d'autres plus anciennes se reformulent : qui et comment se prennent les décisions médicales ? Qui apprécie la nature déraisonnable de l'obstination ?

Quid des patients et/ou de leurs

proches qui demandent à entreprendre ou poursuivre des traitements jugés déraisonnables par les médecins ? *Quid* d'un patient face à un médecin qui juge sa demande de sédation non recevable ? Quelle serait la place pour une clause de conscience ?

L'allocation de ressources rares (vieillesse de la population, coût des thérapeutiques) impose des arbitrages collectifs : tout ce qui est techniquement faisable est-il souhaitable ? Il est nécessaire de développer l'évaluation des bénéfices apportés par des thérapies coûteuses en situation palliative. ③

### **RÉFÉRENCES**

1. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 2013;369:2347-51.
2. Sebag Lanoe R. Grille de questionnement éthique « Soigner le grand âge ». Paris : Desclée de Brouwer, 1992.
3. Lowenstein M. Choosing our words wisely. *JAMA Intern Med* 2016;176:1249-50.
4. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005;330:1007-11.

**Bronchiolite.** Une grande partie des nourrissons atteints de bronchiolite aiguë peuvent être pris en charge en ambulatoire, mais certains nécessitent une évaluation dans un service d'urgences et 3 % une hospitalisation. Les critères de décision sont cliniques et reliés au terrain et à la fiabilité l'entourage.

## Signes de gravité d'une bronchiolite aiguë du nourrisson

**MARTINE LE ROCH,  
GRÉGOIRE BENOIST**  
Pédiatrie générale  
et urgences  
pédiatriques,  
CHU Ambroise Paré,  
AP-HP, Boulogne-  
Billancourt, France  
[gregoire.benoist  
@aphp.fr](mailto:gregoire.benoist@aphp.fr)

M. Le Roch  
déclare avoir été  
prise en charge  
à l'occasion de  
déplacements pour  
congrès par Nestlé.

G. Benoist déclare  
des interventions  
ponctuelles  
(conférences)  
pour ALK et Novartis,  
et avoir été pris en  
charge à l'occasion  
de déplacements  
pour congrès par  
Nestlé et Novartis.

**L**a bronchiolite est la cause de détresse respiratoire aiguë la plus fréquente chez le nourrisson, notamment avant l'âge de 1 an. Si une grande partie des enfants vont être pris en charge en ambulatoire avec des mesures symptomatiques, le taux d'hospitalisation a été évalué à 35,8 pour 1 000 enfants dans une étude française de 2009, parfois en unité de soins intensifs.<sup>1</sup> Le principal problème du médecin traitant est de savoir quels enfants nécessitent un recours hospitalier. Nous aborderons ici le cas d'un premier épisode de bronchiolite.

### Critères d'hospitalisation retenus par la conférence de consensus de 2001

Les critères justifiant un séjour hospitalier pourraient être classés de la manière suivante (**tableau 1**) : des critères liés au terrain (la bronchiolite est plus à risque d'évoluer vers une forme sévère), des critères anamnestiques ou d'examen physique (témoins de la sévérité de la détresse respiratoire), des critères liés à l'environnement (rendant la surveillance au domicile non sécurisée). Ces recommandations, bien qu'anciennes, donnent des repères aux cliniciens et permettent d'homogénéiser les pratiques.<sup>2</sup> Elles influencent la prise de décision aux urgences. Ainsi, une enquête nationale sur 66 centres pédiatriques en décembre 2013 a retrouvé comme principaux critères d'hospitalisation l'aspect toxique du nourrisson, la polypnée



© BURGER/PHANIE

supérieure à 60 cycles/min, l'âge inférieur à 6 semaines et la saturation en oxygène ( $O_2$ ) inférieure à 94 %. La déshydratation supérieure à 5 % du poids du corps n'était en revanche jamais citée, à la différence de la diminution de 50 % de la ration alimentaire habituelle. Il est toutefois précisé que 11,9 % des enfants âgés de moins de 6 semaines, 23,9 % de ceux ayant un aspect toxique, 29,3 % de ceux avec une fréquence respiratoire (FR) supérieure à 60 cycles/min et 13,6 % de ceux avec une saturation en  $O_2$  inférieure à 94 % sont rentrés au domicile en dépit de la présence de ces signes lors de l'évaluation initiale.<sup>3</sup> De nombreux scores cliniques ont été proposés pour évaluer la gravité

d'une bronchiolite. Ils sont essentiellement utilisés dans les études mais leur validation semble insuffisante pour être appliqués en pratique clinique quotidienne.<sup>4</sup>

### En pratique, quand recourir à l'hôpital ?

Le médecin traitant doit être au cœur de la conduite d'orientation, mais il est malheureusement parfois court-circuité par une consultation immédiate aux urgences. Il s'agit de faire la part entre urgence réelle et urgence ressentie par les parents, souvent inquiets et démunis (parfois comme les soignants) devant l'absence de traitement spécifique autre que la désobstruction rhinopharyngée. À partir des critères d'hospitalisation >>>

# MISE AU POINT

## BRONCHIOLITE AIGÜE DU NOURRISSON

**Tableau 1.**

\* D'après la conférence de consensus de 2001.

\*\* Certains de ces critères (imagerie, saturation) ne peuvent être évalués qu'au service des urgences. FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée d'oxygène ; FR : fréquence respiratoire ; SA : semaines d'aménorrhée.

CRITÈRES D'HOSPITALISATION D'UN NOURRISSON AYANT UNE BRONCHIOLITE AIGÜE	
Recours hospitalier d'emblée nécessaire*	
Terrains à risque	Âge < 6 semaines Antécédent cardiopulmonaire Prématurité < 34 SA, âge corrigé < 3 mois
Sévérité clinique**	Aspect toxique (altération importante de l'état général, pâleur, teint gris) FR > 60 cycles/min, signes de lutte intense Épisode(s) d'apnées (spontanées ou induites) Cyanose ou pâleur, saturation en O <sub>2</sub> < 94 % en air ambiant Troubles digestifs compromettant l'hydratation, déshydratation avec perte de poids > 5 % Trouble de ventilation (évoqué sur une baisse nette du murmure vésiculaire, confirmé sur un cliché thoracique)
Environnement non sécuritaire	Surveillance au domicile impossible, incompréhension des parents Impossibilité de recourir à un service d'urgences rapidement
Recours hospitalier à considérer	
	Âge < 3 mois Absence d'amélioration des signes de détresse respiratoire sous 48 heures Inquiétude parentale sur des données d'observation
Recours en soins intensifs nécessaire	
	FR > 80 cycles/min Besoin en O <sub>2</sub> > 40 % de FiO <sub>2</sub> Pauses respiratoires prolongées, apnées associées à des bradycardies Acidose respiratoire avec normo- ou hypercapnie

définis par la conférence de consensus de 2001 (*v. supra*) et de la pratique de terrain, il est possible d'argumenter les principaux signes devant faire adresser le patient à l'hôpital.

**L'âge de l'enfant** est un élément essentiel à considérer. Les nourrissons âgés de moins de 3 mois ont plus de risque d'avoir une forme sévère de bronchiolite, et particulièrement ceux âgés de moins de 6 semaines ; avant cet âge, les durées de l'hospitalisation et de l'oxygène-dépendance sont plus longues et le risque d'admission en réanimation est augmenté.<sup>5</sup> De fait, la surveillance doit être accrue en cas de bronchiolite entre les âges de 6 semaines et 3 mois et tout patient âgé de moins de 6 semaines doit être adressé aux urgences pour une prise en charge hospitalière. À noter que le retentissement d'une obstruction nasale, précédant puis accompagnant les signes de bronchiolite, est souvent plus important dans les deux premiers mois de la vie où la respiration est quasi exclu-

sivement nasale. Un nouveau-né ayant une rhinite doit être réévalué par un médecin sous 48 heures du fait de l'évolution possible vers une atteinte respiratoire basse, et avant ce délai en cas de survenue de signes de sévérité clinique (*v. infra*).

**L'interrogatoire doit rechercher les comorbidités** risquant d'aggraver la symptomatologie : une prématurité à moins de 34 semaines d'aménorrhée avec ou sans bronchodysplasie, une pathologie cardiopulmonaire (au premier rang desquelles les cardiopathies avec hypertension artérielle pulmonaire), un déficit immunitaire, une pathologie neuromusculaire.<sup>5</sup>

**Il est essentiel de faire préciser la survenue d'apnées** observées par les parents, qu'elles soient spontanées ou occasionnées par les manœuvres de désencombrement des voies aériennes (désobstruction rhinopharyngée, éventuelle kinésithérapie respiratoire). Les apnées sont à distinguer des irrégularités

respiratoires parfois décrites par les parents, pouvant être physiologiques ou liées à l'obstruction nasale d'un jeune nourrisson (durée non prolongée, pas d'association à une cyanose, aucun autre signe de détresse respiratoire manifeste). Le risque d'apnées est important chez le nourrisson âgé de moins de 2 mois, et maximal dans les 15 premiers jours de vie.<sup>6</sup> Leur présence constitue un critère de sévérité indiscutable. Répétées et/ou associées à d'autres signes d'épuisement respiratoire, elles requièrent un transfert médicalisé en unité de soins intensifs.

**La présence de troubles digestifs** va également guider l'orientation du patient puisqu'une diminution des prises alimentaires (gêne induite par la dyspnée, la toux et/ou d'éventuels vomissements) est à la fois considérée comme un signe de mauvaise tolérance de la dyspnée et/ou un facteur de risque de complications (déshydratation, atelectasie). En pratique,



# MISE AU POINT

## BRONCHIOLITE AIGUË DU NOURRISSON

un nourrisson qui boit moins de 50 % de ses rations habituelles sur les trois dernières prises de la journée, qui a des signes de déshydratation manifeste ou des signes digestifs compromettant une bonne hydratation (vomissements et/ou selles liquides associées) doit être adressé aux urgences.

**L'examen physique** doit être attentif et réalisé après une désobstruction rhinopharyngée efficace afin de pouvoir bien apprécier l'intensité de la détresse respiratoire. En effet, il n'est pas rare d'observer, chez les jeunes nourrissons ayant une rhinite très obstructive et une respiration principalement nasale, une polypnée et un tirage sus-sternal *a priori* soutenus.

**La mesure de la fréquence respiratoire** (pour les normes selon l'âge, v. tableau 2) doit ainsi se faire après désencombrement rhinopharyngé et idéalement sur une minute, la respiration des nourrissons étant physiologiquement irrégulière. Une fréquence respiratoire supérieure à 60 cycles/min, des signes de lutte intenses (notamment le battement des ailes du nez et le *bobbing\**) ainsi qu'un aspect toxique (terme retenu par la conférence de consensus, évoquant une altération importante de l'état général, un teint et un comportement inquiétants) traduisent une détresse respiratoire nécessitant un recours hospitalier.

La présence de signes de lutte non intenses (principalement le tirage intercostal) est fréquente chez un nourrisson ayant une bronchiolite ; isolé, ce paramètre ne constitue pas, en soi, un critère de gravité.

**L'intensité des signes audibles à l'auscultation** (sibilants, ronchus) n'est pas forcément corrélée à la sévérité de la bronchiolite. En revanche, une diminution du murmure vésiculaire signe une obstruction bronchique importante, une atelectasie, et peut être associée à un besoin d'oxygénothérapie. La présence de crépitations n'atteste pas systématiquement une surinfection bactérienne mais illustre le tableau de bronchio-alvéolite.

NORMES DES FRÉQUENCES RESPIRATOIRES DU NOURRISSON SELON L'ÂGE

Âge	Fréquence respiratoire
< 1 mois	30-50 cycles/min
1 à 6 mois	20-40 cycles/min
6 à 24 mois	20-30 cycles/min

Les objectifs de saturation requis dans une bronchiolite ne sont pas univoques dans la littérature internationale. En France, un chiffre supérieur à 94 % est retenu comme cible, alors que les pays anglo-saxons ont fixé une saturation supérieure à 90-92 %.<sup>7-9</sup>

Ainsi, certains tableaux cliniques constituent des indications indiscutables ; d'autres requièrent en revanche une réflexion plus nuancée.

**Dans les formes dites « limites »**, la difficulté en pratique de ville est de devoir déterminer dans un temps très court si une « hospitalisation » est justifiée. Le « recours hospitalier » pour une « évaluation » prend ici tout son sens, avec appréciation de l'évolutivité à court terme des signes de détresse respiratoire, de la capacité à une prise alimentaire satisfaisante fractionnée. Ce temps de recul et l'expérience du clinicien autorisent parfois au final une prise en charge ambulatoire, malgré une impression initiale mitigée.

**Des consignes de surveillance claires** doivent être données aux parents lorsque le retour au domicile apparaît envisageable, afin qu'ils sachent quand consulter aux urgences en cas d'aggravation. Si cette surveillance au domicile semble compromise par une mauvaise compréhension des consignes ou une impossibilité de se rendre rapidement aux urgences si nécessaire, il est préférable d'adresser d'emblée le patient à l'hôpital afin d'anticiper une éventuelle dégradation respiratoire. Une brochure de Santé publique France propose des conseils didactiques pour les parents.<sup>10</sup> Tout soignant a un rôle éducatif majeur afin d'éviter les recours abusifs aux urgences hospitalières.

### Le recours aux soins intensifs

Plus les nourrissons sont jeunes et de petit poids, et/ou s'ils ont des comorbidités cardio-pulmonaires, plus ils sont à risque de nécessiter une assistance respiratoire. L'utilisation de la ventilation non invasive a révolutionné la prise en charge des bronchiolites admises en réanimation, avec une nette diminution des intubations avec ventilation mécanique dans cette indication, une baisse des pneumonies nosocomiales et une durée de séjour plus courte.<sup>11</sup> Des équipes ont proposé des critères de gravité extrême devant conduire à un transfert en unité de soins intensifs ou réanimation : FR supérieure à 80 cycles/min, pauses respiratoires/apnées, bradycardies, pH < 7,20, nécessité du port d'un masque à haute concentration.<sup>12</sup>

Ces critères correspondent à la plupart des situations conduisant à proposer une ventilation non invasive. On pourrait également préciser qu'une bradypnée (tableau 2) est un signe de gravité extrême, pouvant précéder un arrêt cardiorespiratoire. L'intensité du frein expiratoire associée à une diminution du murmure vésiculaire et à des signes de lutte majeurs peut également témoigner d'un épuisement progressif de l'enfant. De même, une hypercapnie mais aussi une normocapnie doivent alerter sur une hypoventilation alvéolaire. Le nourrisson peut être alors somnolent ou parfois très agité, en sueur.

Enfin, le degré d'oxygénodépendance témoigne de la sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë. Au-delà d'un débit de 2 L/min aux lunettes à oxygène, la vigilance mérite d'être accrue avec recherche d'autres éléments de gravité immédiate. Un >>>

Tableau 2.

\* *bobbing* : balancement antéro-postérieur de la tête.

# MISE AU POINT

## BRONCHIOLITE AIGÜE DU NOURRISSON

débit supérieur à 2-4 L/min (ou une fraction inspirée d'oxygène [FiO<sub>2</sub>] > 40 %) aux lunettes est pour certaines équipes un critère en soi de recours à la ventilation non invasive.

### INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE FONT LA DÉCISION

Les principaux critères de gravité d'une bronchiolite sont identifiables grâce à l'interrogatoire précis de la famille, à un examen clinique rigou-

reux et à l'appréciation de la fiabilité de l'entourage. Dans un grand nombre de situations, la nécessité de prise en charge hospitalière ne fait pas de doute, mais parfois le tableau est plus nuancé. Adresser un enfant aux urgences ne va pas forcément impliquer une hospitalisation, une surveillance de courte durée hospitalière permettant de déterminer l'orientation optimale et/ou de passer un cap difficile. ☞

### VOIR AUSSI

Le dossier « Bronchiolite aiguë du nourrisson » paru dans le numéro de novembre 2016 de *La Revue du Praticien*. À la suite de la publication de ce dossier, des lecteurs ont souhaité la publication d'une synthèse des signes de gravité pour cette pathologie.



### RÉSUMÉ SIGNES DE GRAVITÉ D'UNE BRONCHIOLITE AIGÜE DU NOURRISSON

Environ 3 % des nourrissons atteints de bronchiolite vont être hospitalisés. Les critères de recours hospitalier sont avant tout cliniques et comprennent les terrains à risque (prématurité, pathologie cardiopulmonaire, âge < 6 semaines), l'intensité de la détresse respiratoire appréciée sur

la polypnée, l'altération majeure de l'état général, le retentissement alimentaire, l'oxygénodépendance et les contextes socio-familiaux entravant la surveillance au domicile.

### SUMMARY SIGNS OF SEVERITY OF ACUTE BRONCHIOLITIS IN THE INFANT

About 3% of infants suffering from bronchiolitis will need hospitalization. Criteria to decide are mainly clinical:

comorbidities (prematurity, cardiopulmonary pathology, age less than 6 weeks old), intensity of respiratory distress attested by polypnea, toxic aspect, inadequate oral food intake, need for O<sub>2</sub> or and socio-familial criteria for confidence in looking for the child.

### RÉFÉRENCES

- Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson : enquête nationale dans les services d'accueil des urgences pédiatriques. *Arch Pediatr* 2012;19:700-6.
- Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Conférence de consensus Anaes URML, 2001. [www.has-sante.fr](http://bit.ly/1UVcy6l) ou <http://bit.ly/1UVcy6l>
- Pailhous S, Bresson V, Loundou A, et al. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr* 2015;22:373-9.
- Labbe A, Amat F. Bronchiolite aiguë du nourrisson : facteurs de risque et évaluation de la gravité, un enjeu majeur dans la prise en charge. *Arch Pediatr* 2014;21(HS):226-7.
- Chevallier B. Critères cliniques de gravité pour un recours hospitalier. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 1:39S-45S.
- Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, et al. Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics* 2013;132:e1194-1201.
- Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, et al. Recommandations pour l'oxygénothérapie chez l'enfant en situations aiguës et chroniques : évaluation du besoin, critères de mise en route, modalités de prescriptions et de surveillance. *Rev Mal Respir* 2013;30:903-11.
- Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S, Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;350:h2305.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-1502.
- Santé publique France. Votre enfant et la bronchiolite. Brochure Santé publique France, 2016. <http://bit.ly/2gSrKQW>
- Jahouvey E, Pouyau R, Massenavette B, Berthier JC, Floret D. La ventilation non invasive dans les bronchiolites graves de l'enfant. *Réanimation* 2009;18:726-33.
- Verstraete M, Cros P, Guin M, et al. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 1 an : actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Arch Pediatr* 2014;21:53-62.

Rendez-vous sur :  
[larevuedupraticien.fr/docdoc](http://larevuedupraticien.fr/docdoc)

**Endocardite.** Malgré leur rareté, les endocardites infectieuses sont responsables d'une lourde morbi-mortalité qui ne diminue pas. Les recommandations ont pour but d'en favoriser le diagnostic précoce et la prévention chez des patients éduqués et d'adapter au mieux l'antibiothérapie.

## Apport des nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'endocardite infectieuse

CHRISTINE SELTON-SUTY\*  
XAVIER DUVAL\*\*  
BRUNO HOEN\*\*\* ;  
AU NOM DE  
L'ASSOCIATION  
POUR L'ÉTUDE  
ET LA PRÉVENTION  
DE L'ENDOCARDITE  
INFECTIEUSE

\* Service de  
cardiologie, hôpital  
de Brabois, CHU de  
Nancy, Vandœuvre-  
lès-Nancy, France  
[c.suty-selton@chu-nancy.fr](mailto:c.suty-selton@chu-nancy.fr)

\*\* Service des  
maladies infectieuses  
et tropicales,  
hôpital Bichat-Claude  
Bernard, Paris, France  
[xavier.duval@aphp.fr](mailto:xavier.duval@aphp.fr)

\*\*\* Service des  
maladies infectieuses  
et tropicales, CHU  
de Pointe-à-Pitre/  
Abymes, Les Abymes,  
Guadeloupe, France  
[brunohoen.guadeloupe@gmail.com](mailto:brunohoen.guadeloupe@gmail.com)

X. Duval, B. Hoen  
et C. Seltón-Suty  
déclarent n'avoir  
aucun lien d'intérêts.

**D**e nouvelles recommandations européennes et américaines ont été publiées pour la prise en charge de l'endocardite infectieuse.<sup>1,2</sup> Elles s'accordent pour constater que l'endocardite infectieuse est une pathologie rare (incidence annuelle estimée à 33 cas par million d'habitants en France en 2008),<sup>3</sup> aux profils épidémiologique, clinique et microbiologique changeants<sup>4</sup>, mais qui reste grevée d'une morbidité importante et dont la mortalité intrahospitalière (autour de 20 %) ne diminue pas au cours du temps. Il est donc particulièrement important d'en faire un diagnostic précoce, de bien la prévenir chez les sujets à risque et d'adapter au mieux le traitement antibiotique et chirurgical, ce dernier étant actuellement mis en œuvre chez la moitié environ des patients.

Pour ce faire, les recommandations insistent sur l'importance de la prise en charge des patients suspects d'endocardite par des équipes multidisciplinaires (*endocarditis team*) expertes dans ce domaine, incluant cardiologues, infectiologues, réanimateurs, microbiologistes, chirurgiens, radiologues et d'autres spécialistes compte tenu du polymorphisme clinique de l'endocardite infectieuse. Le médecin traitant est, lui, en première ligne car c'est lui qui doit en premier lieu évoquer ce diagnostic et orienter le patient en conséquence.

### Suspicion et conduite diagnostique

L'endocardite infectieuse est une infection de l'endocarde valvulaire ou de matériel intracardiaque (prothèse ou anneau valvulaire, matériel de stimulation intracardiaque). L'infection se développe localement sous la forme de végétations et/ou de lésions destructrices valvulaires responsables entre autres de fuites valvulaires, plus ou moins bien tolérées sur le plan hémodynamique, avec fréquemment des signes d'insuffisance cardiaque. Elle peut se compliquer de manifestations extracardiaques, au premier rang desquelles figurent les accidents emboliques (environ 25 % des cas au moment du diagnostic) qui peuvent toucher tous les territoires. C'est donc une maladie dont les aspects multiples peuvent rendre le diagnostic difficile. Si le classique adage selon lequel « *toute fièvre inexpliquée chez un patient porteur de valvulopathie doit faire évoquer l'endocardite* » reste d'actualité, l'atteinte doit être suspectée dans de nombreuses autres situations. Ainsi, plus de la moitié des cas surviennent chez des patients sans cardiopathie à risque sous-jacente préalablement connue. Les principaux terrains et tableaux évocateurs d'endocardite infectieuse sont résumés dans le [tableau 1](#). Toute suspicion clinique,

éventuellement confirmée par un bilan biologique en faveur d'une infection, doit conduire à la réalisation des deux examens qui sont indispensables : des hémocultures et une échocardiographie.

### TROIS HÉMOCULTURES...

Les hémocultures permettent l'identification du micro-organisme responsable (dans 80 % des cas des cocci à Gram positif, staphylocoques et streptocoques) et l'étude de la sensibilité de l'agent identifié aux différents antibiotiques. En cas de fièvre inexpliquée sans point d'appel clinique évident, au moins 3 hémocultures espacées d'au moins 30 minutes doivent être prélevées avant toute antibiothérapie et cela peut se faire en ville dans un laboratoire extrahospitalier. La prescription d'antibiotiques avant la réalisation des hémocultures est à l'origine de difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Si les hémocultures restent négatives en l'absence d'antibiothérapie préalable, des sérologies à la recherche d'agents plus rarement responsables d'endocardite (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.* et *Legionella pneumophila*) sont effectuées ainsi que la recherche d'ADN bactérien par *polymerase chain reaction* sur le sang (notamment *Tropheryma whippelii*). >>>

# MISE AU POINT ENDOCARDITE INFECTIEUSE

**TABEAU 1. QUAND ÉVOQUER UN DIAGNOSTIC D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE ?**

## Terrain évocateur d'endocardite infectieuse

Patient atteint d'une cardiopathie à risque (**v. tableau 3**)  
 Patient ayant des comorbidités (dialyse, diabète, immunodépression...)  
 Patient porteur de matériel de stimulation intracardiaque (pacemaker, défibrillateur)  
 Patient toxicomane  
 Patient âgé

## Tableaux cliniques évocateurs d'endocardite infectieuse

Fièvre, frissons, perte d'appétit, amaigrissement  
 Nouveau souffle cardiaque ou majoration d'un souffle préexistant +/- signes d'insuffisance cardiaque dans un contexte fébrile  
 Complications emboliques fébriles (accident vasculaire cérébral fébrile, épisodes fébriles avec manifestations respiratoires chez un patient porteur de matériel de stimulation intracardiaque ou chez un toxicomane)

**TABEAU 2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES INTERVENANT DANS LA CLASSIFICATION DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES (VERSION SIMPLIFIÉE)**

## Critères majeurs

- Hémocultures ou sérologies positives (à germe typique et en nombre suffisant)
- Positivité de l'imagerie :
  - en échocardiographie : visualisation d'une végétation, d'un abcès, d'une perforation ou d'une désinsertion de prothèse valvulaire
  - en imagerie fonctionnelle : activité anormale au niveau du site d'une prothèse valvulaire en TEP/TDM ou à la scintigraphie aux leucocytes marqués
  - à la tomodensitométrie cardiaque : mise en évidence d'une atteinte paravalvulaire

## Critères mineurs

- Terrain prédisposant à l'endocardite infectieuse (cardiopathie à risque, toxicomanie)
- Fièvre > 38 °C
- Phénomènes vasculaires symptomatiques ou non : embolies artérielles, embolies pulmonaires, anévrysmes mycotiques, hémorragie cérébrale, hémorragie conjonctivale, lésions de Janeway
- Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, facteurs rhumatoïdes positifs, nodules d'Osler, taches de Roth
- Microbiologique (si critères majeurs non remplis)

TEP/TDM : tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons.

## ... ET UNE ÉCHOCARDIOGRAPHIE

L'échocardiographie transthoracique doit dans la plupart des cas être associée à un examen par voie transœsophagienne qui en augmente la sensibilité. Néanmoins, l'imagerie dans l'endocardite ne se limite plus à l'échographie, mais inclut d'autres techniques (tomodensitométrie corps entier, imagerie par résonance magnétique [IRM] notamment cérébrale, tomographie

par émission de positons [TEP/TDM]) et scintigraphie aux leucocytes marqués) visant à diagnostiquer, préciser et/ou confirmer les lésions cardiaques mais aussi extracardiaques. Les nouvelles recommandations européennes insistent sur l'intérêt de cette approche multimodalités de l'imagerie de l'endocardite et préconisent largement la recherche d'événements emboliques, même en l'absence de symptômes. En cas d'échocardiographie

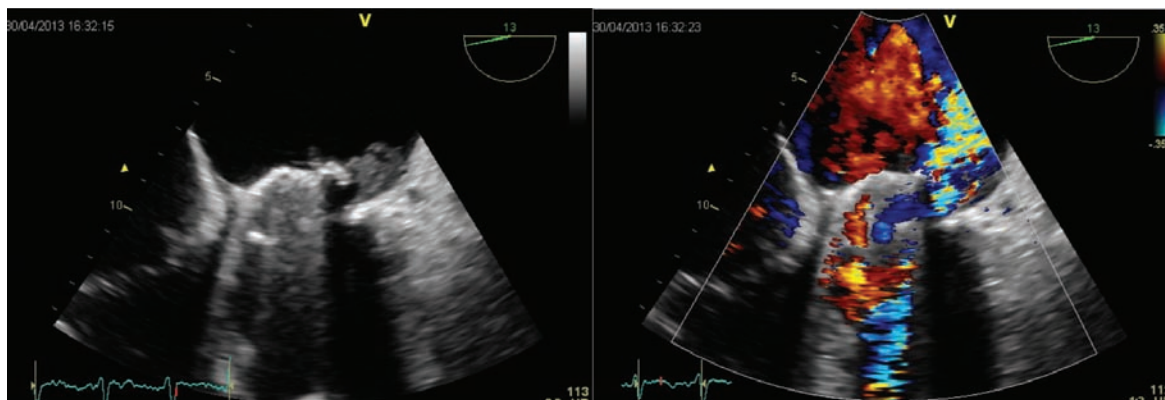
insuffisamment contributive, la tomodensitométrie cardiaque peut apporter de précieux renseignements notamment sur les lésions périvalvulaires, et l'imagerie fonctionnelle a prouvé son intérêt dans le diagnostic d'infection de prothèse valvulaire et potentiellement aussi dans les infections sur matériel de stimulation intracardiaque. La TEP/TDM est la technique d'imagerie fonctionnelle qui a le mieux démontré son intérêt dans le domaine de l'endocardite infectieuse, montrant une meilleure sensibilité que les critères diagnostiques classiques, elle est à utiliser en cas de suspicion clinique d'endocardite sur matériel sans confirmation échographique. La scintigraphie aux leucocytes marqués, du fait à la fois de sa bonne spécificité et de sa complexité technique, reste une technique de seconde intention à utiliser dans les cas litigieux.

## CERTAIN, POSSIBLE OU EXCLUE

Au terme de ce bilan clinique, biologique, microbiologique et des différentes imageries, on dispose donc d'un faisceau d'arguments regroupés en critères majeurs et mineurs (**tableau 2**) qui, combinés entre eux, vont permettre de classer l'endocardite comme certaine, possible ou exclue. C'est aussi une des nouveautés des recommandations européennes d'avoir inclus la mise en évidence de la localisation cardiaque par les données de l'imagerie fonctionnelle (TEP/TDM et scintigraphie aux leucocytes marqués) chez les patients porteurs de prothèse ou la mise en évidence d'une lésion paravalvulaire à la tomodensitométrie cardiaque comme critères majeurs au même niveau que la positivité de l'échocardiographie. Cette classification est susceptible d'évoluer au cours de l'épisode en fonction de la survenue de nouveaux événements cliniques, notamment emboliques, et des éventuelles données obtenues par la chirurgie et ne sera définitive qu'à la fin du traitement.



# MISE AU POINT ENDOCARDITE INFECTIEUSE

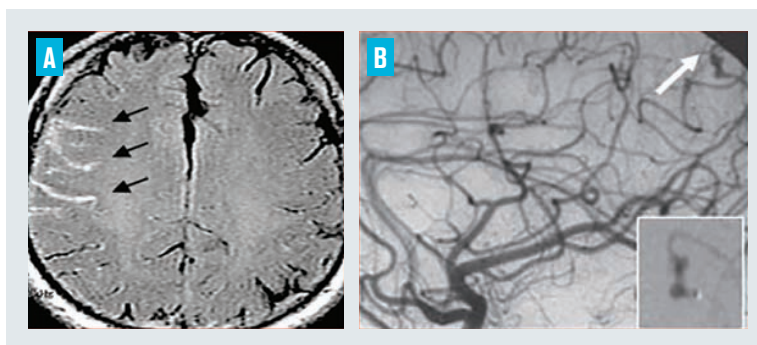


**Figure 1.** Échocardiographie transœsophagienne d'une endocardite sur prothèse à ailettes en position mitrale ; désinsertion latérale avec végétation et flux de fuite paraprothétique.

## Prévention : importance de l'éducation des patients

Les recommandations européennes 2015 en matière de prophylaxie de l'endocardite infectieuse ont reconduit à l'identique celles de 2009 et sont comparables aux recommandations françaises publiées par le groupe de travail de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de 2011. Dans ces recommandations, l'antibioprophylaxie n'est plus recommandée qu'à la suite d'une procédure bucco-dentaire qui comporte « une manipulation de la gencive ou de la région péri-apicale d'une dent ou la perforation de la muqueuse orale » et uniquement chez les patients ayant une cardiopathie à haut risque (**tableau 3**). La prophylaxie n'est donc pas recommandée chez les patients à haut risque dans toutes les autres situations (y compris la réalisation d'une coloscopie par exemple chez un patient porteur de prothèse) ainsi que chez les patients ayant une cardiopathie à moindre risque (risque B), quelle que soit la procédure réalisée. Le **tableau 4** présente les schémas antibiotiques actuellement recommandés.

Comme dans les précédentes recommandations, l'accent est mis sur l'identification et le traitement de tout foyer infectieux. Les portes d'entrée cutanées, en particulier sous la forme de cathéters y compris périphériques, doivent être évitées, dans



**Figure 2.** Imagerie cérébrale. A. Hémorragie sous-arachnoïdale détectée par IRM cérébrale systématique chez un patient ayant une endocardite. B. Anévrysme mycotique asymptomatique détecté par une angio-IRM cérébrale systématique chez un patient ayant une endocardite. IRM : imagerie par résonance magnétique.

la mesure du possible, l'endocardite étant associée aux soins dans 30 % des épisodes en France. Toute plaie cutanée doit être désinfectée. Dans le même cadre, il est recommandé de décourager les patients ayant une cardiopathie à risque de pratiquer tatouage et piercings. Ces recommandations soulignent aussi l'importance de l'hygiène bucco-dentaire afin de limiter les bactériémies spontanées survenant à la suite de manœuvres de mastication et de brossage des dents. Cela implique une vérification régulière de l'état bucco-dentaire par un chirurgien-dentiste, au minimum deux fois par an chez les patients ayant une cardiopathie à haut risque d'endocardite, et une fois par an chez les autres.

Tous les patients ayant une cardiopathie à risque doivent être éduqués afin qu'ils consultent leur médecin traitant en cas de fièvre ou de tout symptôme évocateur d'endocardite. Ils doivent être sensibilisés à l'importance de la réalisation d'hémocultures devant toute survenue de fièvre avant l'administration d'un antibiotique. Dans de telles situations, ils doivent rester en contact étroit avec leur médecin tant que le diagnostic d'endocardite n'a pas pu être exclu. Afin d'améliorer l'identification des patients à risque d'endocardite et leur adhésion aux mesures préventives, des cartes de prévention d'endocardite identifiant le niveau de risque de la cardiopathie ont été proposées dans certains pays dont la France.

>>>

# MISE AU POINT ENDOCARDITE INFECTIEUSE

**TABLEAU 3. CARDIOPATHIES À RISQUE D'ENDOCARDITE INFECTIEUSE**

Cardiopathies à haut risque	Cardiopathies à risque moins élevé
Antibioprophylaxie recommandée	Antibioprophylaxie NON recommandée
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prothèses valvulaires (mécaniques, homogreffes ou bioprothèses)</li> <li>• Cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées et dérivations chirurgicales pulmonaires-systémiques</li> <li>• Cardiopathies congénitales cyanogènes opérées avec mise en place d'un matériel prothétique dans les 6 mois suivant l'intervention</li> <li>• Cardiopathies congénitales cyanogènes opérées avec fuite résiduelle</li> <li>• Antécédents d'endocardite infectieuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvulopathies aortiques : insuffisance aortique, rétrécissement aortique, bicuspidie</li> <li>• Insuffisance mitrale</li> <li>• Prolapsus valvulaire mitral avec insuffisance mitrale et/ou épaissement valvulaire</li> <li>• Cardiopathies congénitales non cyanogènes sauf communication interauriculaire</li> <li>• Cardiomyopathie hypertrophique obstructive avec souffle à l'auscultation</li> </ul>

**TABLEAU 4. ANTIBIOTIQUES RECOMMANDÉS DANS LA PROPHYLAXIE DE L'ENDOCARDITE EN CAS DE GESTES BUCCO-DENTAIRES À RISQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE CARDIOPATHIE À HAUT RISQUE**

			Dose unique dans les 30 à 60 minutes qui précèdent la procédure	
			Adultes	Enfants
En l'absence d'allergie aux bêta-lactamines				
Administration orale	Possible	Amoxicilline	2 g <i>per os</i>	50 mg/kg <i>per os</i>
	Impossible	Ampicilline	2 g voie IV	50 mg/kg voie IV
En cas d'allergie aux bêta-lactamines				
Administration orale	Possible	Clindamycine	600 mg <i>per os</i>	20 mg/kg <i>per os</i>
	Impossible	Clindamycine	600 mg voie IV	20 mg/kg voie IV

IV : intraveineuse.

## Quelle antibiothérapie ?

L'antibiothérapie de l'endocardite infectieuse a pour objectif d'éradiquer l'infection et doit être adaptée au micro-organisme responsable, bactéricide, prolongée, et administrée par voie parentérale à des doses qui permettent d'obtenir des concentrations suffisantes au sein du foyer infectieux. Lorsque le choix de l'antibiothérapie peut se faire après l'identification du micro-organisme responsable, il faut entreprendre un des schémas thérapeutiques recommandés ci-après. Les recommandations récemment actualisées par l'*European Society of Cardiology* (ESC) et l'*American Heart Association* (AHA) ne sont pas très différentes en la matière.

## TRAITEMENT DES ENDOCARDITES À STAPHYLOCOQUES SUR VALVE NATIVE

Dans cette situation, il est désormais recommandé de ne plus utiliser d'aminosides, l'adjonction de ces derniers à une bêta-lactamine pour les endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SAMS) ou à un glycopeptide pour les endocardites à *S. aureus* résistant à la méticilline (SAMR) n'ayant pas fait la preuve d'un bénéfice clinique (pas d'augmentation du taux de guérison et augmentation de la fréquence de la néphrotoxicité). L'oxacilline ou la cloxacilline à la dose de 12 g/j en 4 à 6 administrations quotidiennes doit être le traitement

de choix pour les endocardites à SAMS. En cas d'allergie à la pénicilline, l'alternative est la vancomycine (30 à 60 mg/kg/j) ou, s'il ne s'agit pas d'une allergie de type 1, la céfazoline (6 g/j). La durée de traitement est de 4 à 6 semaines.

## TRAITEMENT DES ENDOCARDITES À STAPHYLOCOQUES SUR PROTHÈSE

Dans ce cas, il est recommandé d'instaurer une trithérapie associant une pénicilline M ou la vancomycine (respectivement pour les endocardites à SAMS ou à SAMR) à la rifampicine et la gentamicine. La durée de cette trithérapie doit être de 2 semaines au terme desquelles

# MISE AU POINT

## ENDOCARDITE INFECTIEUSE

la gentamicine est interrompue et le reste de l'antibiothérapie poursuivi pendant au moins 4 semaines. Il est également proposé de retarder l'introduction de la rifampicine de 3 à 5 jours pour limiter le risque de sélection de populations minoritaires résistantes à la rifampicine.<sup>1</sup>

### TRAITEMENT DES ENDOCARDITES À STREPTOCOQUES ORAUX ET DU GROUPE D

Les recommandations n'ont pas été modifiées significativement dans cette situation et peuvent se résumer de la façon suivante :

- lorsque la souche de streptocoque est parfaitement sensible à la pénicilline (concentration minimale inhibitrice < 0,125 mg/L),

- amoxicilline 100-200 mg/kg/j ou ceftriaxone 2 g/j associée à gentamicine 3 mg/kg/j pendant 2 semaines dans les endocardites sur valve native non compliquées chez les sujets ayant une fonction rénale normale, ou monothérapie par amoxicilline 100-200 mg/kg/j ou ceftriaxone 2 g/j pendant 4 semaines, sans aminosides, chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant une insuffisance rénale, ou
- amoxicilline 100-200 mg/kg/j ou ceftriaxone 2 g/j pendant 4 semaines associée à gentamicine 3 mg/kg/j pendant les 2 premières semaines dans les autres situations ;

- lorsque la souche de streptocoque est de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (0,125-2 mg/L), amoxicilline 200 mg/kg/j ou ceftriaxone 2 g/j pendant 4 semaines (6 semaines en cas d'endocardite sur prothèse) associé à gentamicine 3 mg/kg/j pendant les 2 premières semaines ;

- en cas d'allergie aux bêta-lactamines, ces dernières sont remplacées par la vancomycine (30 mg/kg/j).

### TRAITEMENT DES ENDOCARDITES À ENTEROCOCCUS FAECALIS

Le traitement de référence associe ici amoxicilline 200 mg/kg/j et gentamicine 3 mg/kg/j pendant 6 semaines dont au moins 2 semaines de >>>

**TABEAU 5. ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN FONCTION DU CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DEVANT UNE ENDOCARDITE INFECTIEUSE, DANS L'ATTENTE DU RÉSULTAT DES HÉMOCULTURES**

Situation clinique et épidémiologique	Micro-organisme à considérer
Utilisation de drogue intraveineuse	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoques à coagulase négative Streptocoques bêta-hémolytiques Champignons et levures Endocardite plurimicrobienne
Matériel endovasculaire	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoques à coagulase négative Champignons et levures Bacilles à Gram négatif aérobies
Anomalies génito-urinaires, en particulier infectieuses, incluant manipulations instrumentales, accouchement, avortement	Streptocoques du groupe B Entérocoques <i>Listeria monocytogenes</i>
Dermatose chronique, en particulier surinfectée	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Mauvais état dentaire et geste dentaire invasif	Streptocoques oraux <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> Bactéries du groupe HACCEK
Alcoolisme, cirrhose du foie	<i>Bartonella</i> <i>Aeromonas</i> <i>Listeria</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Brûlure	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif aérobies Levures
Diabète	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptocoques bêta-hémolytiques
Prothèse valvulaire implantée depuis moins de 1 an	Staphylocoques à coagulase négative <i>Staphylococcus aureus</i> Bacilles à Gram négatif aérobies Levures <i>Legionella</i> <i>Corynebacterium</i>
Prothèse valvulaire implantée depuis plus de 1 an	Staphylocoques à coagulase négative <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoques oraux Entérocoques Champignons et levures <i>Corynebacterium</i>
Contact avec chat ou chien	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Capnocytophaga</i> >>>

# MISE AU POINT ENDOCARDITE INFECTIEUSE

>>> **TABEAU 5. ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN FONCTION DU CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CLINIQUE DEVANT UNE ENDOCARDITE INFECTIEUSE, DANS L'ATTENTE DU RÉSULTAT DES HÉMOCULTURES**

Situation clinique et épidémiologique	Micro-organisme à considérer
Contact avec cas du bétail malade ou du lait contaminé	<i>Brucella</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Erysipelothrix</i>
Mauvaise hygiène corporelle, pouls de corps	<i>Bartonella quintana</i>
Infection par le VIH	<i>Salmonella</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Endocardite associée à pneumonie ou méningite	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Endocardite chez un transplanté d'organes solides	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida</i>
Lésions coliques	Streptocoques du groupe D Entérocoques <i>Clostridium septicum</i>

VIH : virus de l'immunodéficience humaine. Adapté des recommandations de l'AHA 2015, réf. 2.

>>> bithérapie avec gentamicine. L'association amoxicilline (200 mg/kg/j) et ceftriaxone (4 g/j en 2 injections quotidiennes) est une option validée pour le traitement des endocardites à *E. faecalis* à haut niveau de résistance aux aminosides. Cette association n'est toutefois pas active sur *E. faecium*.

## ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

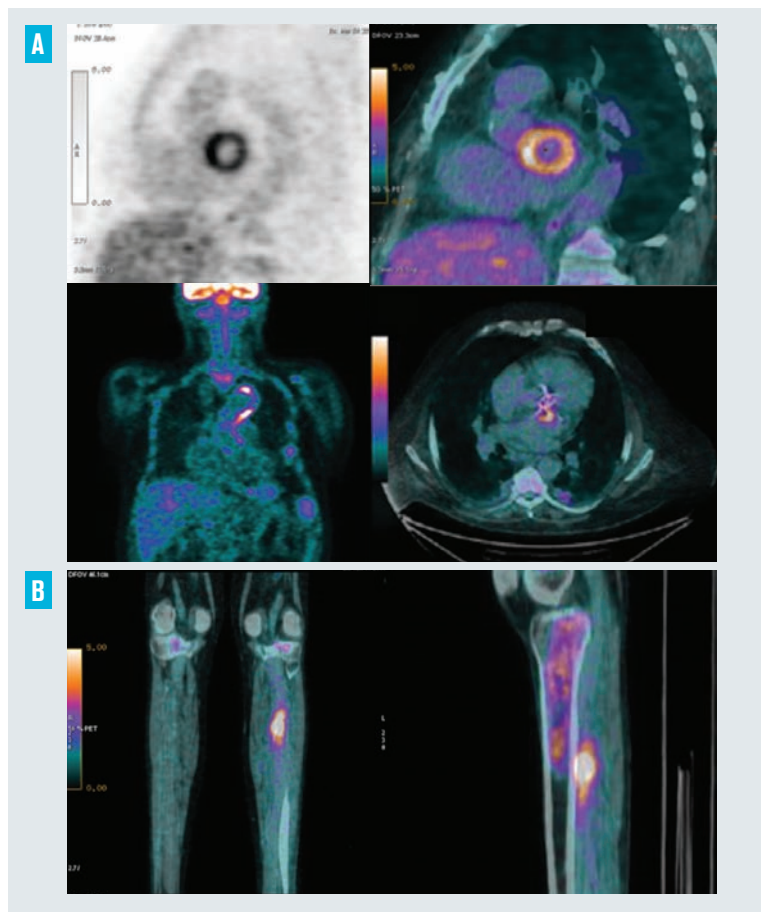
Il arrive assez fréquemment que le choix de la première antibiothérapie se fasse de façon probabiliste, à un moment où le micro-organisme responsable n'est pas encore identifié. Le choix de ce traitement de première intention doit prendre en compte les caractéristiques du patient, celles du tableau clinique, les portes d'entrée potentielles, de façon à choisir d'emblée le schéma thérapeutique le plus approprié, en fonction d'un « pari microbiologique » (tableau 5, adapté des recommandations de l'AHA).<sup>2</sup> Lorsque ce dernier apparaît difficile, les recommandations de l'ESC proposent :

- pour les endocardites communautaires sur valve native et pour les endocardites sur prothèse tardives (plus de 12 mois après la pose de la prothèse), d'associer le traitement de référence pour les endocardites à staphylocoques et à streptocoques, c'est-à-dire amoxicilline (12 g/j) et oxacilline (12 g/j) et gentamicine, jusqu'à l'identification du micro-organisme responsable. Cette association de deux pénicillines à forte dose n'a cependant pas été beaucoup étudiée et pourrait exposer à un risque accru de neurotoxicité (crises convulsives) ;
- pour les endocardites sur prothèse précoces (moins de 12 mois après la pose de la prothèse), d'utiliser le schéma de traitement des endocardites sur prothèse à SAMR (*v. supra* ; vancomycine + gentamicine + rifampicine).

## TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement médical est complété dans près de la moitié des cas par une chirurgie valvulaire.

**Figure 3.**  
Imagerie fonctionnelle par TEP/TDM.  
A. Fixation valvulaire.  
B. Fixation sur un anévrisme mycotique tibial.  
TEP/TDM : tomographie par émission de positons.





# MISE AU POINT

## ENDOCARDITE INFECTIEUSE

**TABEAU 6. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE CHEZ UN PATIENT AYANT UNE ENDOCARDITE.**

INDICATION	URGENCE
<b>Insuffisance cardiaque</b>	
Endocardite aortique ou mitrale, sur valve native ou prothétique, avec fuite grave aiguë, obstruction ou fistule, à l'origine d'un œdème pulmonaire réfractaire ou d'un choc cardiogénique	1
Endocardite aortique ou mitrale, sur valve native ou prothétique, avec fuite grave aiguë ou obstruction, à l'origine de symptômes d'insuffisance cardiaque ou de signes échocardiographiques de mauvaise tolérance hémodynamique	2
<b>Infection non maîtrisée</b>	
Infection locale non maîtrisée (abcès, faux anévrisme, fistule, végétation grandissante)	2
Infection due à un champignon ou un micro-organisme multirésistant	2/3
Hémocultures positives malgré une antibiothérapie appropriée et une bonne gestion des foyers infectieux secondaires	2
Endocardite sur prothèse due à un staphylocoque ou un bacille à Gram négatif non HACCEK	2/3
<b>Prévention du risque embolique</b>	
Endocardite aortique ou mitrale sur valve native ou prothétique, avec des végétations > 10 mm, associée à un rétrécissement ou une fuite valvulaire grave et à un faible risque opératoire	2
Endocardite aortique ou mitrale sur valve native, avec des végétations persistantes > 10 mm après au moins un épisode embolique, sous antibiothérapie appropriée	2
Endocardite aortique ou mitrale sur valve native ou prothétique, avec des végétations isolées > 30 mm	2
Endocardite aortique ou mitrale sur valve native ou prothétique, avec des végétations isolées > 15 mm et pas d'autre indication chirurgicale, en particulier pour permettre une chirurgie réparatrice sur valve native	2


**Indications de la chirurgie chez un patient ayant une endocardite.** Niveau d'urgence : 1 = en extrême urgence (dans les 24 heures) ; 2 = en urgence (dans la semaine) ; 3 = de façon programmée, si possible après 1 ou 2 semaines d'antibiothérapie.

Les indications de la chirurgie valvulaire précoce (c'est-à-dire pendant la période de l'antibiothérapie) sont dominées par les indications hémodynamiques liées à des lésions valvulaires avec insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical. Plus rarement, l'indication est liée à la persistance de l'infection malgré l'antibiothérapie. La prévention du risque embolique constitue également une indication de chirurgie valvulaire ultra-précoce (dans les 48 heures du diagnostic) en cas de grosse végétation, depuis qu'un essai randomisé a montré son efficacité en termes de réduction de l'incidence des accidents emboliques dans cette situation.

Le [tableau 6](#), adapté des recommandations de la Société européenne de cardiologie, résume les principales indications de la chirurgie valvulaire dans l'endocardite infectieuse, avec pour chacune d'elle le niveau d'urgence. Lorsqu'il persiste une indication de chirurgie valvulaire après la survenue d'un accident vasculaire ischémique embolique, le geste chirurgical peut être réalisé sans délai si l'état neurologique du patient le permet et après exclusion par l'imagerie d'un accident vasculaire hémorragique.

### RÉDUIRE LA MORTALITÉ

Malgré sa rareté, l'endocardite infectieuse doit être connue et évoquée

systématiquement devant toute fièvre inexpliquée, *a fortiori* chez un individu ayant une valvulopathie. L'auscultation cardiaque et le recours à l'échographie cardiaque et aux hémocultures doivent alors être systématiques. Ces nouvelles recommandations soulignent l'importance du recours à des équipes spécialisées dans la prise en charge de cette pathologie dans l'espoir d'en réduire la mortalité. La prévention qui repose en grande partie sur des mesures d'hygiène comporte le recours à une antibio-prophylaxie chez un petit nombre de patients bien identifiés, avant la réalisation d'actes bucco-dentaires invasifs. 

# MISE AU POINT ENDOCARDITE INFECTIEUSE

## RÉSUMÉ APPOINT DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

De nouvelles recommandations sur la prise en charge de l'endocardite infectieuse ont été publiées à la fois au niveau européen et au niveau américain en 2015. Sur le plan diagnostique, si l'identification du germe responsable par les hémocultures et la mise en évidence de lésions cardiaques par l'échocardiographie restent les éléments de base, les nouvelles recommandations, notamment européennes, insistent sur l'apport complémentaire des autres imageries, notamment la tomodensitométrie corps entier, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique

et la tomographie par émission de positons, dans le diagnostic des atteintes cardiaques et/ou des complications extracardiaques de l'endocardite infectieuse. En termes de prévention, le principe d'une antibioprophylaxie avant un geste dentaire à risque chez les sujets à haut risque reste maintenu tout en insistant sur l'importance de l'hygiène bucco-dentaire et de la prévention des portes d'entrée cutanées. Sur le plan thérapeutique, la principale nouveauté de ces recommandations est qu'il est désormais recommandé de ne plus utiliser d'aminosides pour le traitement des endocardites infectieuses à staphylocoques sur valve native. Enfin, les recommandations insistent sur la nécessité d'une prise en charge de tout patient atteint d'endocardite infectieuse dans un centre expert disposant d'une

« endocarditis team » composée d'infectiologues, de cardiologues, de chirurgiens cardiaques ainsi que de réanimateurs, de microbiologistes, de radiologues et tout autre spécialiste impliqué dans la gestion de ces patients.

## SUMMARY CONTRIBUTION OF THE NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

New guidelines for the management of infective endocarditis (IE) have been recently published both in United States and in Europe. Although identification responsible micro-organism by blood culture and assessment of cardiac lesions by echocardiography remain the cornerstone of the diagnosis of IE, recommendations insist on the additive interest of multimo-

ality imaging including cerebral MRI, MSCT and nuclear imaging (Pet CT) in the diagnosis of both cardiac and extracardiac lesions of IE. Regarding prophylaxis, antibiotic prophylaxis before dental procedures at risk in high risk patients is still recommended. Furthermore, all patients should be advised of the importance of dental and cutaneous hygiene. Recommendations on antibiotic therapy no longer advocate the use of aminoglycosides in case of staphylococcal native IE. Finally, recommendations strongly support the management of patients with IE in reference centres by a specialized team (the 'Endocarditis Team') including cardiologists, ID specialists, cardiac surgeons, microbiologists, imaging specialists and any specialist implied in the management of IE patients.

## RÉFÉRENCES

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis : The task force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC).

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2015;36:3075-128.

2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults:

diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.

3. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al.

Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012;54:1230-9.

4. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis

guideline modifications: three successive population-based surveys. J Am Coll Cardiol 2012;59:1968-76.

la revue du prat.fr  
Dès le DFASM1

**Complétez vos cours avec tous les items détaillés et leurs fiches synthétiques associées**

Accédez aux 362 items du programme des ECN. Annotez, surlignez et créez vos propres documents de travail depuis l'espace étudiant de la revue du prat.fr

Tout ce dont vous avez besoin est sur la revue du prat.fr

A partir de 14,90€ par mois

"Les cours et les fiches sont d'une qualité excellente, voire exceptionnelle selon les auteurs"

Avis posté sur remede.org

**Nourrisson.** Motif classique de recours aux urgences pédiatriques, il génère une forte angoisse parentale, bien que son impression de sévérité ne soit généralement pas corrélée à une gravité objective. Cinq causes, dont le reflux gastro-œsophagien, expliquent la grande majorité des cas.

## Malaise du nourrisson

**PIERRE FOUCAUD**  
Service de pédiatrie,  
centre hospitalier  
de Versailles,  
Versailles, France  
[pfoucaud@ch-versailles.fr](mailto:pfoucaud@ch-versailles.fr)

P. Foucaud déclare  
avoir été pris  
en charge lors  
de congrès par  
Mylan Medical.

Chez le nourrisson, le malaise constitue un symptôme relevant de causes très diverses, bénignes ou d'évolution favorable dans la grande majorité des cas. Exceptionnellement, le malaise peut mettre en jeu le pronostic vital. Sa prise en charge est encore très diverse d'un centre à l'autre, comme en témoignent les données de la littérature.<sup>1</sup>

Le malaise chez le nourrisson a été défini de façon consensuelle dès 1986 par le *National Institute of Health*,<sup>2</sup> définition qui conserve sa pertinence. Il s'agit d'un accident inopiné, brutal, associant avec une combinaison variable des troubles du tonus (hypo- ou hypertonie) et de la coloration des téguments (pâleur ou cyanose, voire érythrose). Cette définition ne prend pas en compte les apnées du prématuré ou du nouveau-né, les mouvements anormaux, tonico-cloniques notamment, mais certains malaises peuvent s'avérer être au terme de l'enquête étiologique des équivalents convulsifs. Sortent également du champ les malaises survenant dans un contexte patent, qu'il soit infectieux, malformatif, toxique ou traumatique. Mais ce contexte n'est parfois avéré qu'*a posteriori*. Nombre de ces malaises suscitent une grande angoisse parmi les proches présents au moment de l'accident par l'impression de mort imminente régulièrement rapportée. Depuis une dizaine d'années, c'est d'ailleurs le terme « *apparent life-threatening event* » (ALTE) qui s'est imposé dans la littérature anglo-saxonne. Dans de rares cas, un malaise d'expression mineure est signalé quelques jours

ou semaines plus tard, à l'occasion d'une consultation systématique.

### Épidémiologie et liens avec le syndrome de la mort inattendue du nourrisson

Le malaise concerne essentiellement des nourrissons du 1<sup>er</sup> semestre de vie (en moyenne vers 3 mois). Il connaît une recrudescence automno-hivernale, traduisant probablement le poids des infections virales épidémiques, et touche un peu plus fréquemment le garçon.

Durant les années 1975-1995, le malaise volontiers qualifié de « grave » était considéré comme l'antichambre possible de la mort subite du nourrisson. Cette confusion a été entretenue par le poids d'une cause commune, qui ne fut clairement démontrée qu'au début des années 1990, l'asphyxie par enfouissement facial. Depuis qu'ont été promues des conditions de sommeil sécurisées en décubitus dorsal, l'incidence de la mort subite en France a été divisée par 6, passant de 1 500 à 250-300 décès par an de nourrissons de moins de 1 an. Ce phénomène a été retrouvé et observé dans tous les pays ayant adopté les mêmes mesures de prévention. Pour autant, le nombre de malaises est, lui, resté à peu près constant au cours de la même période, comme le démontre une étude autrichienne.<sup>3</sup> Il n'en reste pas moins que des nourrissons peuvent aujourd'hui encore être victimes d'un malaise souvent sévère du fait d'un enfouissement facial lié à des conditions de sommeil inadaptées. D'autres causes, relativement rares, peuvent être communes au malaise et à la mort inattendue :

hématome sous-dural (sévices), pathologie du tronc cérébral, torsade de pointes, ischémie myocardique, anomalie de la bêta-oxydation des acides gras. Cette évolution épidémiologique s'est accompagnée d'une évolution sémantique. Sauf cas exceptionnel, les termes « *aborted cot-death* », « *near-miss* », « mort subite rattrapée » ne sont plus de mise ; ils ne font qu'entretenir la confusion et l'inquiétude. D'où l'importance d'une prise en charge raisonnée pour mettre en évidence la cause du malaise.

### En premier lieu, authentifier le malaise par l'interrogatoire

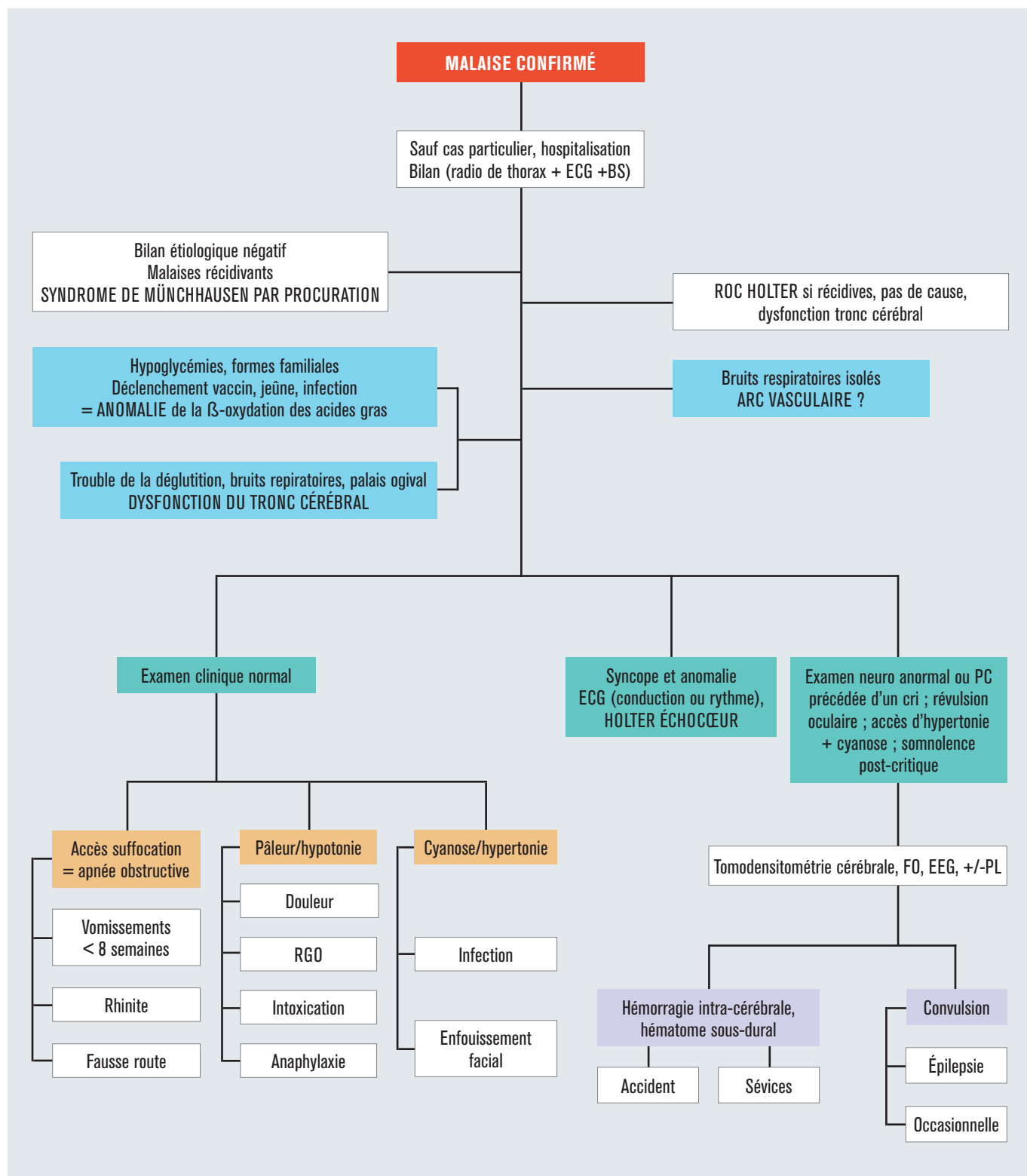
Il arrive parfois que des symptômes mineurs soient mal interprétés, et que des « pseudo-malaises » viennent révéler une anxiété maternelle, une dépression du post-partum plus ou moins masquée. Les mouvements physiologiques (oculaires notamment) lors de l'endormissement, des changements de coloration lors du sommeil, une irrégularité du rythme respiratoire suggérant l'existence d'apnées, une hypotonie dans le sommeil profond peuvent conduire à une consultation urgente. De telles situations sortent du cadre des malaises. Elles doivent néanmoins interroger sur la qualité des interactions précoces entre mère et bébé, et réclamer une attention toute particulière avec mise en place d'un suivi adapté.

### Apprécier la gravité immédiate du malaise

Une fois le malaise authentifié, il convient d'en apprécier la sévérité. >>>

# MISE AU POINT

## MALAISE DU NOURRISSON



**Figure.** Enquête étiologique chez un enfant ayant eu un malaise. BS : bilan sanguin ; ECG : électrocardiogramme ; EEG : électroencéphalogramme ; FO : fond d'œil ; PC : perte de connaissance ; PL : ponction lombaire ; RGO : reflux gastro-œsophagien.



# MISE AU POINT

## MALAISE DU NOURRISSON

Une des difficultés vient de l'absence de corrélation entre l'impression de mort imminente et/ou les manœuvres de « ressuscitation » éventuellement mises en œuvre par l'entourage et la gravité réelle de l'épisode. Dans la majorité des cas, la normalité de l'examen clinique vient contrebalancer le récit alarmiste.

Lorsqu'au terme de l'interrogatoire et de l'examen se pose réellement la question de la gravité de l'épisode, seuls des signes d'anoxie cellulaire seront considérés comme objectifs. Le plus souvent, au terme d'un interrogatoire précis et d'un examen clinique orienté, on peut rassurer les parents et se contenter de quelques examens complémentaires dirigés. La présence à l'examen de signes de détresse vitale à distance de l'épisode signe d'emblée un malaise grave. Une telle situation va requérir une mise en condition de l'enfant et faire discuter dans des cas extrêmes le transfert dans une unité de surveillance continue ou de réanimation.

Les critères de sévérité considérés comme objectifs sont des anomalies cliniques persistantes comme des troubles de la conscience, des troubles hémodynamiques, des convulsions et des anomalies biologiques témoignant d'une hypoxie ou d'un bas débit prolongé (acidose, acide lactique élevé, transaminases et créatine phosphokinases [CPK] élevées, ischémie myocardique à l'électrocardiogramme [ECG], insuffisance rénale).

### Doit-on hospitaliser tout nourrisson au décours immédiat d'un malaise ?

Plusieurs travaux ont tenté d'identifier les critères devant conduire à une hospitalisation. Non seulement aucune attitude consensuelle ne se dégage, mais force est de constater que les conclusions peuvent même être contradictoires.<sup>4,7</sup> Une méta-analyse portant sur les données publiées entre 1970 et 2011 est peu contributive : le bénéfice de l'hospitalisation est difficile à établir chez les enfants se présentant pour malaise avec un

examen clinique normal, et sans cause claire.<sup>8</sup> La portée de l'étude est limitée par une analyse de la littérature poolant les études antérieures et postérieures à la mise en œuvre des mesures de prévention de la mort subite (sécurisation du sommeil).

Il peut être indiqué d'hospitaliser la plupart des nourrissons, sous surveillance cardiorespiratoire pendant 24 à 48 heures (scope) et de les observer durant leur sommeil, leur repas lacté, leurs pleurs, comme recommandé par l'Académie néerlandaise de pédiatrie en 2010.<sup>9</sup> Toutefois, un retour dérogatoire au domicile est possible si toutes les conditions suivantes sont réunies : malaise bref, cause bénigne identifiée par un interrogatoire orienté, examen clinique normal, premier épisode de courte durée chez un enfant né à terme sans antécédents notables et anxiété parentale correctement prise en charge avec un suivi ambulatoire organisé.

### Quelle enquête ?

Chez le jeune nourrisson, le malaise relève de causes diverses mettant en jeu des mécanismes bien différents, avec des expressions cliniques distinctes. Une cause est retrouvée dans 85 % des cas environ.<sup>10</sup> En l'absence de cause cliniquement identifiée, le bilan réalisé (*v. figure*) permet en règle de rassurer sur l'absence d'état morbide ou de risques de complication. Dans plusieurs méta-analyses, le reflux gastro-œsophagien est retenu comme première cause, les équivalents convulsifs apparaissent en seconde position et les infections respiratoires basses en troisième ligne.<sup>11</sup>

### UNE APPROCHE ESSENTIELLEMENT CLINIQUE

La première étape, essentielle, consiste à réunir les données cliniques à partir d'un interrogatoire minutieux et d'un examen clinique complet de l'enfant.<sup>12, 13</sup> L'interrogatoire est conduit en deux temps. En premier lieu, l'entourage présent, souvent fortement impressionné, décrit le malaise, son déroulement,

sa durée, les manœuvres entreprises. La chronologie, la situation de l'enfant juste avant le malaise, son comportement, d'éventuels facteurs déclenchants sont précisés. Les éléments de contexte sont renseignés, en remontant jusqu'à 2 ou 3 jours avant l'épisode et retraçant les antécédents de l'enfant depuis sa naissance et ceux de sa famille (sans omettre d'éventuels malaises ou morts inattendus chez les parents ou la fratrie). Un second entretien, différé de plusieurs heures, au calme, avec une meilleure distance par rapport à l'événement, peut apporter de précieuses informations complémentaires.

L'enfant est examiné puis évalué au repos, éveillé et pendant le sommeil, lors des repas et des pleurs. Au repos, il faut observer l'enfant, noter sa coloration, la respiration, les bruits éventuels, la gesticulation spontanée, le contact, la présence d'une dysmorphie et/ou d'une malformation faciale (microrétrognathisme en particulier). Lors des pleurs, dont on apprécie la tonalité, on recherche une asymétrie du visage, des bruits, un changement de coloration ou de tonus. La reprise respiratoire est analysée. Lors du repas, l'observation cherche à repérer les troubles de la succion-déglutition, des fausses routes, des accès de toux, des pleurs, un changement de coloration, un bruit inspiratoire, un épuisement et des sueurs. L'examen physique précise les fréquences cardiaque et respiratoire, la prise de la température et la mesure de la saturation en oxygène, le tonus axial et périphérique, le contact avec l'enfant, sa trophicité, l'hygiène, la recherche de stigmates de sévices (hématomes, ecchymoses). Outre l'examen appareil par appareil, il faut s'employer à vérifier la perméabilité des choanes, rechercher un palais ogival ou une fente palatine méconnue, ausculter les bruits du cœur avec attention.

### LA PLACE DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La revue de la littérature récente permet difficilement de dégager un programme standardisé d'explorations, >>>

# MISE AU POINT

## MALAISE DU NOURRISSON

\* Ce qui distingue le malaise d'une convulsion est que cette dernière se traduit par définition par des mouvements anormaux, ce qui n'est pas le cas du malaise. Cependant, chez le nourrisson, certains malaises peuvent, au terme de l'enquête étiologique, s'avérer être des équivalents convulsifs (décharges électriques à l'EEG sans mouvement anormal, ou sans mouvement anormal repéré). L'épilepsie peut donc être une cause de malaise mais cela est rare.

celles-ci devant être guidées par la clinique. Les seuls examens systématiques réalisés en quelques heures aux urgences, s'ils contribuent rarement au diagnostic, ont pour objectif premier de ne pas méconnaître une cause certes rare mais potentiellement grave, et son risque de complications ou de récurrences.<sup>14</sup>

Ces examens sont un prélèvement sanguin comprenant un hémogramme, un ionogramme avec glycémie et calcémie, un dosage de la protéine C-réactive ou de la procalcitonine. En cas de doute sur une sévérité réelle de l'épisode, le bilan doit être complété par une mesure des gaz du sang, une lactacidémie, un dosage des CPK et des transaminases. Une radiographie du thorax de face mesure l'index cardio-thoracique, recherche une pneumopathie d'inhalation ou une compression de la trachée. Enfin, un ECG permet de mesurer le QT corrigé, d'identifier un trouble du rythme ou des signes d'ischémie. Ces examens sont d'un coût modeste et peu invasifs. D'autres examens ne sont discutés qu'en fonction du contexte : bilan neurologique (EEG, fond d'œil, neuro-imagerie), virologie nasale, bilan métabolique (miction congelée, éluat de sang séché sur papier buvard type test de Guthrie), holter cardiaque sur 24 heures, etc.

### Du plus fréquent au plus rare

Cinq situations regroupent à elles seules 80 % des causes retrouvées.

#### REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Il est en première ligne. Le diagnostic peut être évoqué dès l'interrogatoire, le malaise survenant chez un nourrisson éveillé, peu après son repas lacté, volontiers à l'occasion d'un changement de position. Il associe une pâleur brutale, voire une cyanose avec parfois une apnée dûment observée. Le changement de coloration s'accompagne d'une brève hypertonie puis d'une hypotonie globale, l'ensemble de l'épisode n'excédant pas 30 à 60 secondes.<sup>15</sup> Le diagnostic

est essentiellement clinique surtout lorsqu'il s'associe à une symptomatologie digestive haute (régurgitations, vomissements). Le recours à la pH-métrie, voire à la fibroscopie à la recherche d'une œsophagite, est rarement nécessaire. Il s'agit le plus souvent d'un reflux isolé, mais il peut être syndromique, s'associant à une laryngomalacie, à une dysfonction du tronc cérébral. Le malaise compliquant un reflux gastro-œsophagien comporte un risque de récurrence, allant jusqu'à 10 % des cas dans certaines études.<sup>16</sup> Ce risque est sensiblement réduit si un traitement adapté est entrepris. L'évolution à long terme est simple.

#### APNÉES OBSTRUCTIVES

Fréquentes elles aussi, elles se présentent sous forme d'un accès de suffocation associant une obstruction haute à des mouvements thoraciques inefficaces, une cyanose, un accès de toux, une hypertonie et parfois une hypotonie secondaire. Ces apnées viennent compliquer un vomissement aigu avec inondation de la filière nasale chez le tout jeune nourrisson, ou une rhinite obstructive, ou une fausse route isolée. Cette dernière peut être liée à l'administration d'un médicament à la pipette, voire à la seringue, avec une mention particulière pour certaines préparations huileuses de vitamine D, nécessitant des précautions d'emploi.

#### DOULEUR AIGUË

Quelle qu'en soit la cause, une douleur aiguë peut s'accompagner d'un accès de pâleur, d'une hypotonie, de pleurs. C'est le cas des invaginations intestinales aiguës, des hémorragies intra-et péricérébrales, et des traumatismes quelle qu'en soit l'origine. Exceptionnellement un syndrome douloureux peut révéler une ischémie myocardique par anomalie d'implantation coronarienne, tableau très vite complété par des signes de bas débit. Plusieurs travaux s'appuyant sur le holter cardiaque couplé à une étude du réflexe oculo-cardiaque ont montré qu'il y avait une surreprésentation de l'hyperréflexivité vagale

parmi les nourrissons ayant eu un malaise associé à un reflux gastro-œsophagien ou une douleur aiguë. La documentation du malaise vagal du nourrisson est aujourd'hui rarement nécessaire, d'autant qu'elle ne débouche sur aucun traitement, les atropiniques de synthèse adaptés à l'âge ayant été retirés du marché faute d'une preuve suffisamment solide de leur efficacité. Le holter est indiqué en cas de trouble du rythme cardiaque avéré ou suspecté (ECG). Une exploration du système nerveux autonome (holter cardiaque, enregistrement du sommeil) doit être discutée face à un malaise sévère sans cause retrouvée, de malaises récurrents, de pathologies du tronc cérébral.

#### MALAISES D'ORIGINE NEUROLOGIQUE

Ils sont évoqués devant un enfant somnolent, avec une mauvaise qualité du contact visuel, voire un bombement de la fontanelle et/ou une hypotonie axiale. L'examen clinique peut être normal mais l'interrogatoire orienter vers un équivalent convulsif : soudaineté de la perte de connaissance ou de la perte de contact visuel parfois précédée d'un cri ; réversion oculaire ; accès d'hypertonie et de cyanose ; somnolence postcritique. C'est dans ces cas que doivent être réalisés une neuro-imagerie, un fond d'œil et un électroencéphalogramme (EEG). Une hémorragie intra- ou péricérébrale peut être révélée sur ce mode, d'origine traumatique (un trouble de l'hémostase doit être systématiquement recherché). Ces hémorragies relèvent plus souvent de sévices physiques que d'accidents, et plus souvent d'un syndrome du bébé secoué que d'un traumatisme avec impact direct. Un signalement judiciaire s'impose. Lorsqu'il s'agit d'un équivalent convulsif, celui-ci peut être occasionnel (hypoglycémie, hypocalcémie, infection du système nerveux central) ou révéler une épilepsie\* du nourrisson débutante. Dans cette dernière hypothèse, les EEG doivent être répétés.

# MISE AU POINT MALAISE DU NOURRISSON

## APNÉES CENTRALES OU MIXTES

Elles peuvent précéder de quelques heures les signes respiratoires et la fièvre d'une infection virale, souvent en contexte épidémique. C'est le cas avec le virus respiratoire syncytial, le virus de la grippe, le rhinovirus et certains adénovirus. Parfois, en fonction du tableau et du statut vaccinal, une coqueluche est à évoquer.

## DES CAUSES RARES DOIVENT ÊTRE RECHERCHÉES

**L'asphyxie par enfouissement facial.** Le décubitus ventral, le visage contre un coussin ou un tour de lit durant le sommeil s'observent encore. L'asphyxie est repérée dès l'interrogatoire. Des formes proches ont pu être observées en cas d'installation inadaptée dans un porte-bébé, une coque de transport ou une écharpe de portage excessivement couvrante.

**Une intoxication, notamment à l'oxyde de carbone, ou une manifestation anaphylactique** d'origine alimentaire (allergie aux protéines du lait de vache) ou médicamenteuse (sans oublier les vaccins). Dans ce dernier cas, au moindre doute, l'accident doit être notifié au centre de pharmacovigilance.

**Les malaises cardiaques** sont observés dans moins de 1 % des cas.<sup>17</sup> Ils se traduisent par une syncope, y compris à cet âge. Il peut s'agir d'un accès de tachycardie supraventriculaire, d'un malaise à l'effort (colère, fin de tétée,...) révélant une cardiomyopathie obstructive, un obstacle sur la voie aortique ou pulmonaire, d'un syndrome du QT long. Il faut à chaque cas discuter les indications d'un ECG, d'un holter et d'une échographie cardiaque.

**Les anomalies des voies aérodigestives supérieures** sont repérées par un bruit respiratoire, inspiratoire ou aux deux temps, le plus souvent inconstant lorsque l'anomalie anatomique n'a pas encore été repérée. Il peut s'agir d'une trachéomalacie

par compression sur anomalie des arcs vasculaires ou d'une laryngomalacie.

**Les malaises du nourrisson révélant une hypoglycémie ou une hypocalcémie** sont aujourd'hui exceptionnels. Les maladies héréditaires du métabolisme sont une cause rare de malaise, mais leur issue peut être fatale. Ce sont essentiellement les anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (déficit en *medium chain acyl CoA dehydrogenase* [MCAD]). Elles génèrent un risque d'hypoglycémie hypocétotique associée à une accumulation d'acylcarnitines qui ont des propriétés arythmogènes.

Les troubles du rythme cardiaque induits peuvent conduire au malaise, voire à la mort subite. Ces pathologies s'expriment dans des conditions particulières qui augmentent le catabolisme (jeûne prolongé, infection intercurrente). L'existence d'antécédents personnels ou familiaux de malaises et/ou de mort subite est un argument supplémentaire pour rechercher activement ces pathologies par le dosage d'acylcarnitines plasmatiques réalisé au plus près de l'épisode. Dans ces situations, quelques gouttes de sang sur un papier buvard type test de Guthrie permettent de concilier prélèvement immédiat et dosages rétrospectifs.

**Enfin, le malaise peut être allégué, voire provoqué.** Il s'agit alors d'un syndrome de Münchhausen par procuration, souvent par asphyxie, forme particulièrement complexe de maltraitance devant conduire à un signalement judiciaire. Globalement, l'incidence des malaises liés à des sévices (syndrome de Münchhausen, bébé secoué, etc.) est estimée selon les auteurs entre 1,5 et 11 %.<sup>18-20</sup>

## GÉRER AUSSI LE STRESS DES PARENTS

Tout malaise doit être considéré avec minutie, l'interrogatoire occupant une place centrale dans une prise en charge qui relève du domaine de la pédiatrie générale tant les causes

en sont diverses. Les examens complémentaires sont plus utiles pour éliminer les rares causes pouvant engager le pronostic vital que pour documenter une cause cliniquement retenue. Une attention toute particulière doit être portée à la recherche de sévices. Quelle que soit la cause du malaise, le stress post-traumatique des parents peut être anticipé et accompagné par une bonne coordination entre la prise en charge hospitalière et le suivi ambulatoire ultérieur. ☞

## RÉSUMÉ MALAISE DU NOURRISSON

Le malaise du nourrisson est un motif classique de recours aux urgences pédiatriques. Il se définit comme un épisode brutal et inattendu associant troubles du tonus et de la coloration (pâleur, cyanose), survenant le plus souvent avant 6 mois. Sa gravité, rare, n'est pas corrélée à l'anxiété suscitée dans l'entourage, mais peut être objectivée par des signes biologiques de souffrance tissulaire. Ce symptôme relève de causes diverses, la plupart du temps bénignes. L'enquête repose essentiellement sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Certaines causes très rares peuvent conduire à un tableau de défaillance vitale, voire à une mort subite. Quelques examens complémentaires simples et non invasifs permettent de les diagnostiquer. L'hospitalisation est recommandée dans la plupart des cas. Parmi les causes classiques et fréquentes, on retrouve le reflux gastro-œsophagien, les apnées obstructives, les infections virales, les équivalents convulsifs. Les sévices à enfants (bébé secoué, fractures, syndrome de Münchhausen par procuration) peuvent se révéler sur ce mode.

## SUMMARY APPARENT LIFE- THREATENING EVENTS IN INFANTS

The apparent life-threatening event (ALTE) of the infant is a classic symptom in pediatric emergencies. It is defined as a sudden and unexpected episode involving tone disorders and coloring (pallor, cyanosis) occurring usually before 6 months. Its severity, rare, is not correlated with the anxiety aroused in the adults around the child, but can be objectified by biological signs of tissue damage. Various etiologies can lead to ALTE, most often benign. The investigation is mainly based on history and clinical examination. Some very rare cases may be really severe, and even responsible of sudden death. Some simple and non-invasive complementary tests allow to diagnose them. Hospitalization is recommended in most cases. The classic and common causes include gastroesophageal reflux, obstructive apneas, viral infections, convulsive equivalents. Child abuse (shaken baby, fractures, Munchausen syndrome by proxy) can be with such a clinical picture.

# MISE AU POINT MALAISE DU NOURRISSON

## RÉFÉRENCES

1. Tieder JS, Cowan CA, Garrison MM, Christakis DA. Variation in inpatient resource utilization and management of apparent life-threatening events. *J Pediatr* 2008;152:629-35.
2. National Institutes of Health consensus development conference on infantile apnea and home monitoring, Sept 29 to Oct 1, 1986. *Pediatrics* 1987;79:292-9.
3. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Pupp Peglow U, Traweger-Ravanelli B, Kiechl S. Epidemiology of apparent life-threatening events. *Arch Dis Child* 2004;90:297-300.
4. Mittal MK, Sun G, Baren JM. A clinical decision rule to identify infants with apparent life-threatening event who can be safely discharged from the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:599-605.
5. Kaji AH, Santillanes G, Claudius I, et al. Do infants less than 12 months of age with an apparent life-threatening event need transport to a pediatric critical care center? *Prehosp Emerg Care* 2013;17:304-11.
6. Kaji AH, Claudius I, Santillanes G, et al. Apparent life-threatening event: multicenter prospective cohort study to develop a clinical decision rule for admission to the hospital. *Ann Emerg Med* 2013;61:379-87.
7. Kant S, Fisher JD, Nelson DG, Khan S. Mortality after discharge in clinically stable infants admitted with a first-time apparent life-threatening event. *Am J Emerg Med* 2013;31:730-3.
8. Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. *J Pediatr* 2013;163:94-9.
9. Wijers MM, Semmekrot BA, de Beer HJ, Engelberts AC; Dutch Paediatric Association; Dutch Institute for Healthcare Improvement (CBO). Multidisciplinary guidelines for 'Apparent life threatening event' (ALTE). *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A590.
10. Davies F, Gupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. *Emerg Med J* 2002;19:11-6.
11. McGovern MC, Smith MBH. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child* 2004;89:1043-8.
12. Foucaud P, Vuillemin L, Vincelas C, Charara O, Nathanson S, Dommergues MA. Étiologies des malaises du nourrisson : interroger, examiner, ou les explorations au service de la clinique. *Arch Pediatr* 2004;11:700-2.
13. Chu A, Hageman JR. Apparent life-threatening events in infancy. *Pediatr Ann* 2013; 42:78-83.
14. Weiss K, Fattal-Valevski A, Reif S. How to evaluate the child presenting with an apparent life-threatening event? *Isr Med Assoc J* 2010;12:154-7.
15. Spitzer AR, Boyle JT, Tuchman DN, Fox WW. Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediatr* 1984;104:200-5.
16. Doshi A, Bernard-Stover L, Kuelbs C, Castillo E, Stucky E. Apparent life-threatening event admissions and gastroesophageal reflux disease: the value of hospitalization. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:17-21.
17. Hoki R, Bonkowsky JL, Minich LL, Srivastava R, Pinto NM. Cardiac testing and outcomes in infants after an apparent life-threatening event. *Arch Dis Child* 2012;97:1034-8.
18. Guenther E, Powers A, Srivastava R, Bonkowsky JL. Abusive head trauma in children presenting with an apparent life-threatening event. *J Pediatr* 2010;157:821-5.
19. Parker K, Pitetti R. Mortality and child abuse in children presenting with apparent life-threatening events. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:591-5.
20. Bonkowsky JL, Guenther E, Filloux FM, Srivastava R. Death, child abuse, and adverse neurological outcome of infants after an apparent life-threatening event. *Pediatrics* 2008;122:125-31.



## BULLETIN D'ABONNEMENT

À envoyer avec votre règlement à :

**Global Média Santé - Service abonnements**  
314, Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex

**POUR VOUS ABONNER EN LIGNE :**  
[larevuedupraticien.fr/abonnements](http://larevuedupraticien.fr/abonnements)



**SIMPLE**

☐ **OUI**, je m'abonne pour un an à  
**La Revue du Praticien** (10 n°)  
+ son site dédié [larevuedupraticien.fr](http://larevuedupraticien.fr)  
au tarif de 149€ au lieu de 199€ **soit 26% de réduction**

**DUO**

☐ **OUI**, je m'abonne pour un an au couplage  
**La Revue du Praticien** (10 n°)  
+ son site dédié [larevuedupraticien.fr](http://larevuedupraticien.fr)  
+ **La Revue du Praticien - Médecine Générale** (20 n°)  
au tarif de 207€ au lieu de 388€ **soit 47% de réduction**

Vous pouvez acquérir séparément La Revue du Praticien-Médecine Générale au prix de 139€

Pour tous renseignements : [abo@gmsante.fr](mailto:abo@gmsante.fr) - Tél. : 01 55 62 69 75 | Fax : 01 55 62 69 56  
M00112 - Offre valable jusqu'au 30/06/2017

☐ Je souhaite recevoir une facture acquittée  
☐ J'accepte d'être inscrit au site [egora.fr](http://egora.fr)

**Je complète mes coordonnées :**

☐ M. ☐ Mme Spécialité \_\_\_\_\_

Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

N° \_\_\_\_\_ Rue \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_

Tél. \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

**Je m'abonne pour un an et je joins mon règlement :**

☐ par chèque à l'ordre de Global Média Santé

☐ par carte bancaire (Sauf American Express)

N° \_\_\_\_\_

Expire fin \_\_\_\_\_

Merci d'inscrire les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire

Date et signature obligatoires

Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé - service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.



**Infectiologie.** Le traitement ambulatoire d'un patient ayant une neutropénie fébrile suppose une évaluation rigoureuse pour déterminer le niveau de risque de complications auquel il est exposé et sa faisabilité à domicile.

## Neutropénie fébrile : le traitement ambulatoire est-il possible ?

**MATTHIEU LAFAURIE**

Unité d'infectiologie transversale U2i, service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Louis, Paris, France.  
[matthieu.lafaurie@aphp.fr](mailto:matthieu.lafaurie@aphp.fr)

M. Lafaurie déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

**L**a neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles en dessous de  $1500/\text{mm}^3$ . Si les causes de neutropénie sont nombreuses (congénitales ou acquises [infectieuses, auto-immunes, médicamenteuses, hématologiques malignes, carencielles essentiellement]), les neutropénies induites par les chimiothérapies pour les cancers solides et hématologiques sont les plus fréquentes.<sup>1</sup>

Dans le cadre des cytopénies chimio-induites, une neutropénie est définie par un taux circulant de polynucléaires neutrophiles (PNN) en dessous de  $500/\text{mm}^3$  le jour de la prise en charge du patient ou attendu comme tel dans les 48 heures.<sup>2</sup> La fièvre chez un patient neutropénique est définie par une température supérieure ou égale à  $38,3^\circ\text{C}$  une fois, ou supérieure ou égale à  $38^\circ\text{C}$  pendant au moins 1 heure.<sup>2</sup> La fréquence et la sévérité des infections sont inversement proportionnelles au nombre de PNN. Le risque d'infection est considérablement plus élevé chez les patients dont les PNN sont en dessous de  $500/\text{mm}^3$  comparés à ceux dont les PNN sont compris entre 500 et  $1000/\text{mm}^3$ .<sup>3</sup> Ce risque augmente encore lorsque les PNN sont en dessous de  $100/\text{mm}^3$ .<sup>3</sup> Une durée de neutropénie supérieure à 10 jours est aussi un facteur déterminant dans la survenue d'infections.<sup>2</sup> Les patients neutropéniques ayant une infection sévère sont de plus en plus pris en charge dans des unités de soins intensifs en raison d'un sepsis sévère, d'un

choc septique et d'une défaillance multiple d'organes, grevés d'une morbidité et d'une mortalité significatives.<sup>4</sup> La présence d'une neutropénie confère un risque relatif de décès 28 jours après admission en soins intensifs pour sepsis sévère ou choc septique de 1,7 (*hazard ratio* : 1,653 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,229-2,224) selon une étude de cohorte multicentrique portant sur près de 2000 patients.<sup>5</sup> La gravité potentielle d'un sepsis chez les patients neutropéniques a conduit à recommander l'utilisation d'une antibiothérapie rapide et à large spectre dès l'apparition de la fièvre. Certains patients ont cependant été identifiés comme à faible risque de complications et de décès au cours d'un épisode de neutropénie fébrile. Les recommandations internationales ont alors adopté une stratification des risques chez les patients aplasiques fébriles permettant d'envisager leur prise en charge soit en milieu hospitalier soit en ambulatoire.<sup>2</sup>

### Évaluation d'un patient en aplasie fébrile

Cette première étape est primordiale pour déterminer la gravité d'une éventuelle infection et permet de décider si le patient peut être pris en charge en ambulatoire ou non. Elle nécessite donc un interrogatoire et un examen complet du patient. Les signes inflammatoires et symptômes liés à une infection peuvent être minimes, voire absents, en particulier si la neutropé-

nie est profonde ( $\text{PNN} < 100/\text{mm}^3$ ) et accompagnée d'une anémie.<sup>6</sup> Ainsi l'absence de pus, un érythème léger sans induration en cas d'infection cutanée, l'absence de toux et/ou d'expectoration en cas d'infection pulmonaire, la pauvreté de la symptomatologie d'une infection urinaire avec l'absence de leucocyturie sont des situations fréquentes et parfois piégeantes. L'examen du patient doit donc être très minutieux, à la recherche de la moindre anomalie, surtout en présence d'une douleur ou sensibilité, symptômes fréquemment en lien avec un site infecté même en l'absence de signes d'inflammation locale. Les sites suivants doivent faire l'objet d'un examen approfondi systématique : la bouche, les gencives, la gorge, les poumons, l'abdomen, la peau (comportant l'examen d'un éventuel cathéter central) et le périnée, comprenant la marge anale.

### DEUX MODÈLES PRÉDICTIFS DE COMPLICATIONS GRAVES

La prise en charge à domicile des neutropénies fébriles est de plus en plus favorisée permettant à la fois de garantir un meilleur confort pour le patient et de diminuer le risque d'acquisition d'infections nosocomiales. Cependant, cette prise en charge ambulatoire nécessite une évaluation rigoureuse du patient pour garantir au mieux la sélection des patients pouvant en bénéficier. Ainsi sont éligibles les patients ayant un risque bas de complications graves et une probabilité faible de décéder. Deux modèles prédictifs de complications

>>>

# MISE AU POINT NEUTROPÉNIE FÉBRILE

SCORE DE MASCC POUR IDENTIFIER LES PATIENTS NEUTROPÉNIQUES FÉBRILES À BAS RISQUE DE COMPLICATIONS MÉDICALES	
Paramètres	Valeur
Neutropénie sans ou avec très peu de symptômes*	5
Neutropénie avec symptômes modérés*	3
Pas d'hypotension artérielle (pression systolique > 90 mmHg)	5
Pas de maladie pulmonaire obstructive chronique**	4
Tumeur solide ou hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Pas de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Patient venant consulter (non hospitalisé, infection communautaire)	3
Âge < 60 ans	2
Score maximal	26

**Tableau 1.** Un score  $\geq 21$  détermine que les patients sont à risque faible de complications.

\* Peu ou pas de symptômes : score de 5.

Symptômes modérés : score de 3.

Symptômes sévères : score de 0.

Les scores de 3 et 5 ne sont pas cumulatifs.

\*\* Bronchite chronique, emphysème, ou nécessité oxygénothérapie et/ou corticoïdes et/ou bronchodilatateurs au moment de l'épisode de neutropénie fébrile.

graves chez le patient neutropénique fébrile ont été validés.

Le premier modèle (Talcott) permet de prédire le risque de complications des patients neutropéniques fébriles.<sup>7,8</sup> Les patients sont classés selon 4 niveaux de risque de complications (I à IV) et, en fonction, une prise en charge ambulatoire ou hospitalière est proposée. Les personnes hospitalisées lors de l'apparition de la neutropénie fébrile, celles ayant des comorbidités sévères ou dont le cancer est évolutif (groupes I, II et III) ont un risque important de complications graves (21 à 35 %) et de décès (9 à 14 %). En revanche, les patients sans comorbidités sévères, à domicile et dont le cancer est contrôlé (groupe IV) ont un risque faible de complications graves ou de décès (5 % et 0 % respectivement dans l'étude de Talcott portant sur un total de 444 patients neutropéniques fébriles).<sup>8</sup>

Le deuxième modèle a été validé d'après les résultats d'une étude prospective internationale portant sur 756 patients (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

*Risk Index* [MASCC]).<sup>9</sup> Huit paramètres sont cotés de 2 à 5 (**tableau 1**). La somme des paramètres permet d'établir un score (maximum de 26) qui détermine si le patient est à bas risque (score  $\geq 21$ ) de complications graves (valeur prédictive de 91 %) ou à haut risque (score < 21) de complications. Le score de MASCC a été validé dans plusieurs études à la fois chez les patients traités pour un cancer solide et ceux traités pour une hémopathie maligne.<sup>10</sup> Chez les patients à haut risque de complications, le pronostic vital est moins favorable, et la plupart des complications et décès sont liés à un sepsis.

Le score de MASCC peut donc être d'une grande utilité, et son établissement dès la survenue d'une fièvre pendant la neutropénie peut aider à déterminer quels patients peuvent être pris en charge en ambulatoire.

Les recommandations américaines stipulent également qu'en cas de durée prévisible d'une neutropénie profonde (PNN < 100/mm<sup>3</sup>) de plus de 7 jours et/ou en présence de comorbidités significatives incluant une

pneumonie, l'apparition de douleurs abdominales ou de modifications neurologiques, le traitement antibiotique doit alors être administré sous surveillance médicale continue.<sup>11</sup>

## D'AUTRES CRITÈRES À PRENDRE EN COMPTE

Enfin, d'autres critères doivent impérativement être pris en compte pour décider d'un traitement en ambulatoire de patients à bas risque de complications. Il faut s'assurer que le patient ne vit pas seul à son domicile et que lui et son entourage ont bien compris les signes de complications potentielles et le recours à une prise en charge médicale s'ils surviennent. La compréhension et l'observance du traitement doivent aussi être vérifiées ainsi que l'absence de troubles digestifs ou d'intolérance qui empêcheraient la bonne prise des antibiotiques oraux. Une surveillance médicale quotidienne est recommandée. Le patient doit résider à proximité (moins d'une heure de trajet) d'un centre hospitalier et pouvoir éventuellement bénéficier de l'aide d'infirmières à domicile pour l'administration de médicaments ou la réalisation des prises de sang. Des troubles anxieux ou du comportement peuvent aussi contre-indiquer la prise en charge extrahospitalière. Au total, les experts considèrent que les patients dont la neutropénie prolongée survient après une allogreffe de moelle ou une chimiothérapie d'induction pour leucémie aiguë myéloblastique doivent être considérés à risque élevé et être hospitalisés en cas de neutropénie fébrile. Les patients neutropéniques après autogreffe de moelle ou chimiothérapie de consolidation, malgré une aplasie parfois prolongée, sont potentiellement moins à risque et pourraient, si le score MASCC prédit un risque faible (> 21), être traités en ambulatoire en cas de neutropénie fébrile, comme peuvent l'être la plupart des patients traités pour une tumeur solide.<sup>11</sup> Lorsque le traitement en ambulatoire est prescrit, l'information du patient est primordiale (**tableau 2**).

## Quelle antibiothérapie ?

Toute situation de neutropénie fébrile requiert un traitement antibiotique dans des délais très rapides. Les patients à haut risque doivent être hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie par voie intraveineuse. Un traitement par voie orale en ambulatoire est recommandé chez les patients à bas risque (*v. supra*).<sup>11</sup> La faisabilité d'un traitement oral a d'abord été démontrée avec l'utilisation du cotrimoxazole chez 27 patients neutropéniques (cette antibiothérapie ne serait aujourd'hui plus utilisable en raison du taux élevé de résistance des entérobactéries et de son absence d'activité sur *Pseudomonas aeruginosa*).<sup>12</sup>

## LES DONNÉES DES ÉTUDES

Les données des principales études sur la question sont présentées dans le **tableau 3**. Les patients étaient inclus dans ces études selon des critères relativement proches d'une étude à l'autre, permettant de les considérer à risque faible de complications et de décès (en particulier, durée courte de neutropénie, généralement 3 ou 4 jours et absence de comorbidités ou d'éléments de gravité sur le plan septique). On peut noter, en revanche, que la profondeur de la neutropénie en dessous de 100 PNN/mm<sup>3</sup> était fréquente (rapportée dans 39 à 75 % des cas selon les études). On remarque aussi que, si la majorité des patients étaient traités pour un cancer solide, la proportion de patients ayant une hémopathie maligne (leucémie ou lymphome) était souvent importante (de 5 à 100 %). Plusieurs études ont validé l'utilisation d'un traitement ambulatoire (IV ou oral) et/ou par voie orale (en ambulatoire ou en hospitalisation) chez les patients à risque faible.

### Traitement antibiotique par voie intraveineuse en ambulatoire

Selon son modèle de prédiction de risque, Talcott a rapporté la faisabilité d'un traitement ambulatoire intraveineux chez 30 patients à bas risque (les patients de plus de 65 ans et/ou ayant une infection significa-

TABLEAU 2. MESSAGES CLÉS POUR LES PATIENTS
<b>Définir la neutropénie</b>
La neutropénie après chimiothérapie est un facteur de risque majeur d'infection
Une infection au cours d'une neutropénie peut engager le pronostic vital et retarder les chimiothérapies suivantes
Une stratégie efficace est établie et appliquée par l'équipe de soignants pour anticiper, prévenir et prendre en charge les infections
Définir les rôles du clinicien et du patient dans la prise en charge de la neutropénie fébrile
Expliquer comment les risques sont évalués
Expliquer que les patients sont tenus informés lorsque le risque infectieux est maximal
Expliquer que la fièvre au cours de la neutropénie est un signe d'infection même en l'absence de symptômes. Dès son apparition, le patient doit consulter sans délai
Détailler les signes d'infection (autres que la fièvre) et insister sur la nécessité de consulter sans délai en cas d'apparition d'un de ces signes
Informar sur les soins quotidiens d'hygiène (lavage des mains, soins de bouche, soins de peau et de plaies, prévention des coupures ou lésions de grattage, recommandations pour soins aux animaux ou jardinage)

Tableau 2.

tive telles bactériémie, infection urinaire ou pneumopathie ne pouvaient pas être inclus), stables après 48 heures de traitement antibiotique par voie intraveineuse en milieu hospitalier (mézlocilline plus gentamicine ou ceftazidime). Le traitement antibiotique intraveineux était poursuivi à l'identique à domicile.<sup>13</sup> Neuf patients étaient réadmis (4 pour complication infectieuse, 5 pour persistance de la fièvre). Malgré l'absence de décès, le taux important de réadmissions (30 %) faisait poser la question de la pertinence du modèle de Talcott mais aussi sur l'inclusion dans cette étude de patients avec des hémopathies et une neutropénie de plus de 7 jours (neutropénie entre 13 et 36 jours chez 5 patients).

Une autre équipe a rapporté la bonne efficacité d'un traitement intraveineux en ambulatoire associant aztréonam et clindamycine (comparé à un traitement par voie orale), comme décrit ci-après.<sup>14</sup>

### Traitement antibiotique par voie orale en ambulatoire

L'efficacité d'un traitement oral en

ambulatoire a été évaluée chez 48 patients neutropéniques (68 épisodes de neutropénie fébrile), traités pour un lymphome.<sup>15</sup> Dans cette étude prospective multicentrique, les patients recevaient de la péfloxacinée associée à l'amoxicilline-acide clavulanique, avec un succès thérapeutique (disparition de la fièvre en 72 heures et absence de consultation hospitalière pour symptômes sérieux) de 87 %. Parmi les 9 échecs, 4 étaient liés à des vomissements empêchant la bonne prise des antibiotiques. Un patient est décédé d'un choc septique à staphylocoque doré sensible à l'antibiothérapie orale. Des diarrhées étaient rapportées dans 5 cas, un rash dans 1 cas, ne conduisant pas à l'arrêt du traitement.

Une autre étude a montré la faisabilité d'un traitement ambulatoire par voie orale chez 78 patients à bas risque (les patients avec insuffisance rénale ou hépatique et/ou avec comorbidités significatives [hypotension artérielle, hypercalcémie, polypnée, troubles de conscience ou hyponatrémie] ne pouvaient pas être inclus).<sup>4</sup> Dans cette étude randomisée monocentrique, les patients, >>>

# MISE AU POINT NEUTROPÉNIE FÉBRILE

## PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ORAL AMBULATOIRE OU HOSPITALIER OU INTRAVEINEUX

Auteurs	Type d'étude	Nombre de patients (ou épisodes) évaluable et type de cancer	Durée neutropénie (jours, médiane ou moyenne) / profondeur neutropénie (% patients < 100 PNN/mm <sup>3</sup> )	Antibiothérapie par voie orale	
M. Gardembas-Pain, 1991	Prospective, ouverte, monocentrique	PO (n = 48) Lymphome 100 % 68 épisodes de neutropénie fébrile	PO : 5 (2-9)	Pefloxacin (400 mg x 2/j) + amoxicilline/clavulanate (625 mg x 4/j)	
Malik, 1992	Randomisée, monocentrique	PO (n = 60) vs IV (n = 62) Tumeur solide 32,8 % Leucémie/lymphome/anémie aplasique 77,2 %	IV : 9,4 (5,7) / 54 % PO : 9,1 (5,1) / 53 %	Ofloxacin (400 mg x 2/j) Traitement hospitalier	
Rubenstein, 1993	Randomisée, monocentrique	IV (n = 43 épisodes) vs PO (n = 40 épisodes) Cancer solide 73,5 % Leucémie/lymphome/myélome 27,5 %	IV : NA / 58,1 % PO : NA / 60 %	Ciprofloxacine (750 mg x 3/j) + clindamycine (600 mg x3/j) Traitement ambulatoire	
Malik, 1995	Randomisée, bicentrique	PO ambulatoire : n = 84 vs PO hospitalier : n = 85 Tumeur solide 69,2 % Leucémie/lymphome 30,8 %	PO ambulatoire 4,8 (2,4) / 48 % hospitalier 4,7 (2,2) / 51 %	Ofloxacin (400 mg x 2/j) Traitement ambulatoire / traitement hospitalier	
Hidalgo, 1999	Randomisée, monocentrique	IV (n = 47) vs PO (n = 48) Cancer solide 100 %	IV : 3 (1-7) / 42,6 % PO : 4 (1-12) / 39,6 %	Ofloxacin (400 mg x 2/j) Traitement ambulatoire	
Freifeld, 1999	Randomisée, multicentrique double aveugle contre placebo	IV (n = 79) vs PO (n = 84) Cancer solide 72,8 % Leucémie / lymphome 27,2 %	IV : 3,4 (1-8) / 78 % PO : 3,8 (1-14) / 75 %	Ciprofloxacine 500 à 750 mg x 3/j + amoxicilline/acide clavulanique (500 mg/175 mg x 3/j) Traitement hospitalier	
Kern, 1999	Randomisée, multicentrique	IV (n = 176) vs PO (n = 177) Cancer solide 68,3 % Hémopathie 31,7 %	IV : 4 (1-18) / 51 % PO : 4 (1-18) / 57 %	Ciprofloxacine (750 mg x 2/j) + amoxicilline/acide clavulanique (625 mg x 3/j) Traitement hospitalier	
Innes, 2003	Randomisée, monocentrique	IV (n = 60) vs PO (n = 66) Cancer solide 95,2 % Lymphome 4,8 % 135 épisodes de neutropénie fébrile	NA	Ciprofloxacine (750 mg x 2/jour) + amoxicilline/acide clavulanique (500 mg/175 mg x 3/j) Traitement hospitalier puis ambulatoire	
Escalante, 2004	Cohorte rétrospective, monocentrique	PO (n = 251 épisodes) et IV (n = 6 épisodes) Tumeur solide 100 %	PO (/IV) 7 (3-15) /60 %	Ciprofloxacine (500 mg x 3/j) + ampicilline/acide clavulanique (500 mg x 3/j) Traitement ambulatoire	

**Tableau 3.** IV : par voie intraveineuse ; NA : non applicable ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; PO : *per os*.

\* Définie comme l'apyrexie en l'absence de modification du traitement antibiotique (avec parfois des critères supplémentaires selon les études).



# MISE AU POINT

## NEUTROPÉNIE FÉBRILE

### AMBULATOIRE, CHEZ DES ADULTES NEUTROPÉNIQUES À BAS RISQUE DE COMPLICATIONS

Antibiothérapie par voie intraveineuse	Efficacité* (proportion de patients en succès du traitement)	Effets indésirables
NA	87 %	Diarrhées : n = 5 (10,4 %) Éruption cutanée : n = 1 (2,1 %)
Amikacine (15 mg/kg/j) + carbénicilline (400 mg/kg/j) : 10 patients + cloxacilline (1 g x 4/j) 41 patients + pipéracilline (4 g x 6/j) 11 patients Traitement hospitalier	- Efficacité antibiothérapie initiale (IV et PO) : 53 % - Efficacité globale, y compris après modification du traitement initial : IV : 73 % ; PO : 77 %	NA
Aztréonam IV (2 g x 3/j) + clindamycine IV (600 mg 2 g x 3/j) Traitement ambulatoire	IV : 95 % PO : 88 %	PO : insuffisance rénale aiguë : n = 4 (conduisant à l'arrêt de l'étude, à noter très fortes doses de ciprofloxacine) IV : n = 0
NA	- Efficacité antibiothérapie initiale Ambulatoire 77,4 % Hospitalier 77,6 %  - Efficacité globale, y compris après modification du traitement initial Ambulatoire : 96 % Hospitalier : 98 %	Toxicité « négligeable » Pas de toxicité rénale ou hépatique
Ceftazidime IV (1 g x 3/j) + amikacine IV (500 mg x 2/j) Traitement hospitalier	IV : 91,4 % PO : 89,5 %	NA
Ceftazidime IV (2 g x 3 /j) Traitement hospitalier	IV : 67 % PO : 71 %	IV : diarrhées (n = 4 ; 5 %) ; nausées/vomissements (n = 3 ; 3,8 %) PO : diarrhées (n = 23 ; 27,4 %) (switch pour traitement IV n = 1) ; nausées/vomissements (n = 9 ; 10,7 %) (switch pour traitement IV n = 9)
Ceftriaxone IV (2 g/j) + amikacine IV (20 mg/kg/j) Traitement hospitalier	IV : 77 % PO : 80 %	IV : total: n = 55 (31 %) ; diarrhées et autres troubles digestifs : n = 4 (2,2 %) ; liés au traitement : n = 27 (15 %) ; liés au cathéter : n = 11 (6,2%) ; sérieux : n = 13 (7 %) PO : total n = 64 (36 %) ; diarrhées et autres troubles digestifs : n = 16 (9 %) ; liés au traitement : n = 29 (16 %) ; sérieux : n = 16 (9 %)
Pipéracilline/tazobactam IV (4 g/ 500 mg x 3/j) + gentamicine IV (80 mg x 3/j) Traitement hospitalier	IV : 90 % PO : 84,8 %	IV : 0 PO : diarrhées grade 1-2 (n = 14 ; 21,2 %) ; nausées/vomissements grade 1-2 (n = 5 ; 7,6 %), grade 3 (n = 1, switch pour traitement IV)
NA	PO (/IV): 80 %	NA

# MISE AU POINT NEUTROPÉNIE FÉBRILE

>>> tous traités en ambulatoire, recevaient soit un traitement oral par ciprofloxacine plus clindamycine, soit un traitement intraveineux associant aztréonam et clindamycine. L'efficacité des traitements (apyrexie et absence de changement de traitement antibiotique) était similaire dans les deux groupes de traitement (88 % des 40 épisodes de neutropénie fébrile traités par voie orale et 95 % des 83 épisodes traités par voie IV ;  $p = 0,19$ ). Six patients dans le groupe « antibiothérapie orale » ont été hospitalisés au cours de l'étude pour toxicité (3 cas) ou absence de réponse au traitement (3 cas) contre aucune admission dans le groupe « traitement par voie IV » ( $p = 0,01$ ). Aucun décès ou sepsis non contrôlé n'a été observé. Les taux de réponse étaient similaires chez les patients traités pour un cancer solide et pour une hémopathie maligne, quel que soit le groupe.

Deux études ont comparé l'efficacité d'un traitement oral ambulatoire à un traitement intraveineux hospitalier. La première a comparé, chez des patients à bas risque, traités pour un cancer solide, l'efficacité de l'ofloxacine orale à fortes doses en ambulatoire à celle d'une association intraveineuse ceftazidime-amikacine en milieu hospitalier.<sup>16</sup> Dans cette étude monocentrique, randomisée, 50 patients recevaient le traitement oral en ambulatoire et 50 le traitement intraveineux en milieu hospitalier. La réponse globale au traitement antibiotique (apyrexie sans changement d'antibiotique à la sortie d'aplasie) était similaire dans les deux groupes (91 % dans le groupe « traitement hospitalier » et 89,5 % dans le groupe « traitement ambulatoire »). La réponse au traitement était également similaire dans les sous-groupes, fièvre d'origine inconnue, documentation microbiologique et documentation clinique. La seconde étude a comparé l'efficacité (apyrexie et résolution des symptômes sans modification du traitement antibiotique initial pendant au moins 7 jours) chez 102 patients neutropéniques à bas risque (126 épi-

sodes de neutropénie fébrile) d'un traitement oral ambulatoire (après 24 heures d'hospitalisation) par ciprofloxacine et amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 jours et d'un traitement intraveineux de gentamicine et pipéracilline-tazobactam jusqu'à la sortie de l'hôpital.<sup>17</sup> L'efficacité des traitements (définie par l'apyrexie, la résolution des symptômes sans modification du traitement antibiotique et sans rechute à 7 jours) était similaire (90 % dans le groupe « traitement IV » et 84,8 % dans le groupe « traitement oral »).

Enfin, une étude prospective, randomisée, monocentrique, a montré une équivalence d'efficacité d'un traitement oral (ofloxacine) chez 84 patients (92 épisodes de neutropénie fébrile) en ambulatoire *versus* patients (93 épisodes de neutropénie fébrile) hospitalisés.<sup>18</sup> L'efficacité (sortie d'aplasie et disparition de la fièvre) du traitement antibiotique sans modification de celui-ci était de près de 77,5 % dans les deux groupes. L'efficacité globale (sortie d'aplasie et disparition de la fièvre, y compris après modification du traitement initial) était de 96 % et 98 % dans les groupes de patients traités en ambulatoire et en hospitalisation respectivement.

## Traitement antibiotique par voie orale en milieu hospitalier

Deux études randomisées ont montré qu'un traitement antibiotique oral chez les patients hospitalisés, à bas risque, pouvait être envisagé.<sup>19,20</sup> La première, multicentrique, en double aveugle, a comparé chez des patients âgés de 5 à 74 ans, en aplasie fébrile après chimiothérapie, un traitement oral par ciprofloxacine associé à amoxicilline-acide clavulanique chez 84 patients (116 épisodes de neutropénie fébrile) comparé à un traitement intraveineux par ceftazidime chez 79 patients (116 épisodes de neutropénie fébrile).<sup>19</sup> Le succès thérapeutique (défini par l'absence de modification des antibiotiques et l'absence d'infection évolutive et de décès à la sortie d'aplasie) était sensiblement le même, chez les patients traités par

voie orale et chez ceux traités par voie intraveineuse (71 % et 67 % respectivement, IC à 95 % : -8 % à 15 % ;  $p = 0,48$ ). La modification de l'antibiothérapie était cependant moins fréquente dans le groupe « traitement par voie orale » (13 % et 32 % des épisodes, respectivement ;  $p < 0,001$ ). L'échec a conduit à rajouter un antibiotique plus fréquemment dans le groupe « ceftazidime IV » (32 % contre 13 % ;  $p < 0,001$ ). L'intolérance au traitement était cependant plus fréquente dans le groupe « traitement oral » (16 %) contre 1 % dans le groupe « ceftazidime IV » ( $p < 0,001$ ). On peut noter qu'un échec du traitement conduisant à sa modification était rapporté dans 38 % contre 67 % des épisodes avec documentation microbiologique dans les groupes « traitement oral » et « traitement IV » respectivement ( $p = 0,005$ ).

Dans la deuxième étude, multicentrique, en ouvert, la même association d'antibiotiques par voie orale (amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine) chez 177 patients était comparée à une association parentérale (ceftriaxone et amikacine en IV) chez 176 patients.<sup>20</sup> L'efficacité des traitements (définie par l'apyrexie, l'absence de signes ou symptômes d'infection, l'éradication bactérienne en cas de d'infection documentée et l'absence de récurrence d'infection à 7 jours) était similaire dans les deux groupes en perprotocole (86 % et 84 % ;  $p = 0,02$ ) et en intention de traiter (80 % et 77 % ;  $p = 0,03$ ). La mortalité, en intention de traiter, était similaire dans les deux groupes (2 % et 3 % à J7 chez les patients respectivement traités par voie orale et par voie IV et 5 % à J30 dans les deux groupes). La tolérance était équivalente dans les deux groupes (effets secondaires liés au traitement dans 16 % et 15 % des cas, sérieux dans 9 % et 7 % des cas). Une étude prospective, randomisée, monocentrique, rapportait également une efficacité équivalente d'un traitement par voie orale (ofloxacine) chez 60 patients contre un traitement antibiotique par voie

veineuse (amikacine associée à carbénicilline, cloxacilline ou pipéracilline) chez 62 patients, tous neutropéniques et hospitalisés.<sup>21</sup> L'efficacité (sortie d'aplasie et disparition de la fièvre) du traitement antibiotique sans modification de celui-ci était identique dans les deux groupes (53 %). L'efficacité globale (sortie d'aplasie et disparition de la fièvre, y compris après modification du traitement initial) était de 73 % et 77 % dans les groupes « IV » et « *per os* » respectivement.

Parmi toutes ces études, plusieurs précisait la documentation clinico-microbiologique des patients neutropéniques (documentation clinique, microbiologique ou fièvre d'origine inconnue). Aucune des études comparatives (traitement oral *vs* intraveineux et/ou ambulatoire *vs* hospitalier) n'a montré de différence d'efficacité des traitements selon le sous-groupe de patients.

Une méta-analyse des principales études a montré qu'il n'y avait pas de différence en termes d'échecs des traitements par voie orale *versus* par voie intraveineuse chez les patients neutropéniques à risque faible.<sup>22</sup> L'analyse montrait également que l'efficacité des traitements antibiotiques par voie orale *versus* par voie intraveineuse était similaire après stratifications sur la durée de la neutropénie (moins de 4 jours, 4 à 7 jours ou plus de 7 jours).

## L'ANTIBIOTHÉRAPIE RECOMMANDÉE

L'antibiothérapie recommandée par voie orale chez un adulte à bas risque en ambulatoire est la suivante : amoxicilline-acide clavulanique 1 g 3 fois par jour associé à ciprofloxacine 500 à 750 mg 2 fois par jour (on peut noter qu'aucune recommandation ne propose des doses précises pour ces traitements).<sup>11, 23</sup> L'utilisation de la ciprofloxacine en monothérapie n'est pas indiquée du fait d'un spectre limité sur les bactéries à Gram positif. La lévofloxacine, dont l'activité est meilleure sur les bactéries à Gram positif, a cependant une activité limitée sur *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui pourrait avoir des conséquences néfastes en cas d'utilisation en particulier pour les patients traités pour une hémopathie maligne (les infections à *Pseudomonas* étant beaucoup plus rares chez les patients neutropéniques traités pour un cancer solide). Par ailleurs l'utilisation de la lévofloxacine, n'a pas été validée par un essai clinique conséquent. En cas d'allergie avérée à la pénicilline, une association de ciprofloxacine et de clindamycine (600 mg 3 à 4 fois par jour) est préconisée.<sup>11, 23</sup> En cas, enfin, de prophylaxie au long cours par fluoroquinolone chez un patient à bas risque, cette classe de traitement ne pourra pas être utilisée, et un traitement par voie

intraveineuse devra être préféré, éventuellement à domicile après avis spécialisé.<sup>23</sup> La persistance ou la mauvaise tolérance de la fièvre et/ou l'apparition de signes cliniques doivent faire référer le patient sans tarder vers un centre hospitalier pour évaluation et mise en place d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

L'arrêt du traitement antibiotique est préconisé dès lors que les patients sortent d'aplasie en l'absence d'infection documentée.<sup>11, 23</sup>

## ÉVALUATION IMPÉRATIVE

Au total, le traitement antibiotique ambulatoire chez un patient neutropénique fébrile après une chimiothérapie est possible à partir du moment où il s'inscrit dans une évaluation initiale rigoureuse, à condition que le suivi médical du patient puisse être assuré et que celui-ci soit éligible à cette prise en charge. Le terrain sous-jacent, la nature de la pathologie cancéreuse, la profondeur et la durée de la neutropénie, la gravité du tableau clinique ainsi que la compréhension par le patient et ses conditions de vie et d'accès aux soins sont les critères qui doivent être impérativement évalués pour autoriser cette prise en charge en ville. Une association d'antibiotiques par voie orale est prescrite jusqu'à la sortie de l'aplasie. ☞

## RÉSUMÉ NEUTROPÉNIE FÉBRILE : LE TRAITEMENT AMBULATOIRE EST-IL POSSIBLE ?

Le traitement antibiotique ambulatoire chez un patient neutropénique fébrile après une chimiothérapie est possible pour les malades à faible risque de complications (patient éligible à cette prise en charge selon une évaluation initiale rigoureuse et suivi médical rapproché). Le terrain sous-jacent, la nature de la pathologie cancéreuse, la profondeur et la durée de la neutropénie, la gravité du tableau clinique ainsi que la compréhension par le patient et ses conditions de vie et d'accès aux soins sont les critères qui doivent être impérativement pris en compte pour autoriser cette prise en charge en ville. Une association d'antibiotiques par voie orale (amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine) est prescrite jusqu'à la sortie d'aplasie (en l'absence d'infection documentée).

## SUMMARY FEBRILE NEUTROPENIA: IS AMBULATORY CARE POSSIBLE?

Outpatient treatment of neutropenic fever post chemotherapy is possible for patients at low risk of complications. Thorough clinical evaluation at presentation and close follow-up are essential. The patient's comorbidities, their specific cancer diagnosis, the expected duration and severity of neutropenia, their adherence and access to healthcare facilities should be assessed before proposing outpatient management. Empirical treatment with oral amoxicillin/clavulanic acid with ciprofloxacin are prescribed for the duration of neutropenia, in the absence of a clinical or microbiological diagnosis.

# MISE AU POINT NEUTROPÉNIE FÉBRILE

## RÉFÉRENCES

- Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood* 2014;124:1251-8.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;15:34:730-51.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
- Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012;40:43-9.
- Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014;146:1205-13.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
- Talcott JA1, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
- Talcott JA1, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
- Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011;19:1151-8.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america; Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
- Bodey GP, Grose WE, Keating MJ. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1982;4:579-85.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14.
- Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6.
- Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2:485-7.
- Hidalgo M, Hornedo J, Lumberras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-9.
- Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89:43-9.
- Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.
- Malik IA1, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992;339:1092-6.
- Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:794-810.

## BON DE COMMANDE

à renvoyer sans affranchir avec votre règlement à :  
Global Média Santé - Libre réponse n°63052 - 92 219 Saint-Cloud Cedex

Thérapeutique  
en  
médecine générale

65 €



Offre valable  
jusqu'au 30/06/2017



Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé- service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.

### Je règle par :

- ☐ chèque à l'ordre de Global Média Santé  
☐ carte bancaire (sauf American Express)

N° : \_\_\_\_\_

Expire fin : \_\_\_\_\_

Date et signature obligatoires

Merci d'inscrire les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire

Je complète les informations me concernant : ☐ M. ☐ Mme

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

N° : \_\_\_\_\_ Rue : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

Tél. : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

Spécialité : \_\_\_\_\_



# DOSSIER

## INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

DOSSIER ÉLABORÉ  
SELON LES CONSEILS  
SCIENTIFIQUES  
DU **PR PASCAL  
ASTAGNEAU**,  
C-CLIN/Assistance  
publique-Hôpitaux  
de Paris ; faculté  
de médecine  
Pierre-et-Marie-Curie,  
Sorbonne universités,  
Paris, France.  
[pascal.astagneau  
@aphp.fr](mailto:pascal.astagneau@aphp.fr)

P. Astagneau déclare  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.



Entérobactéries

© CDC / BSIP

**U**n patient hospitalisé sur 20 est victime d'une infection nosocomiale. Un tiers des événements indésirables survenant en cours d'hospitalisation sont des infections, dont certaines sont responsables d'une mortalité élevée (septicémie-bactériémies, infections respiratoires) ou de séquelles et de préjudices importants (ainsi les infections ostéoarticulaires). La lutte contre ces infections constitue l'un des éléments clés de la politique qualité-sécurité des soins dispensés. Dans ce contexte, l'émergence des bactéries hautement résistantes, impasse thérapeutique potentielle, doit inciter les praticiens à respecter scrupuleusement les précautions d'hygiène et à rationaliser l'usage des antibiotiques, à l'hôpital comme en ville.

**Pascal Astagneau**

SOMMAIRE

- ♦ **P. 206** Épidémiologie et prévention ♦ **P. 211** Bactéries multirésistantes
- ♦ **P. 217** Bon usage des antibiotiques

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

## Épidémiologie et prévention des infections associées aux soins

# Entre 4 000 et 20 000 décès annuels

ÉLISE SERINGE

Antenne Île-de-France  
du CCLin Paris-Nord,  
Paris, France  
[elise.seringe@aphp.fr](mailto:elise.seringe@aphp.fr)

É. Seringe déclare  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

**L**es infections associées aux soins ont constitué ces vingt dernières années une véritable préoccupation pour la sécurité des patients et un enjeu important pour les professionnels de santé, qu'ils exercent dans ou en dehors d'un établissement de santé.

Les définitions du caractère nosocomial d'une infection et des principaux sites infectieux concernés ont été élaborées en 1999 par le Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN).<sup>1</sup> Il était d'usage de catégoriser les pathologies infectieuses selon deux types : les infections communautaires (non acquises en établissement de santé) et les infections nosocomiales (acquises en établissement de santé). Ces définitions ont été mises à jour par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) en 2007.<sup>2</sup> Elles ne permettaient pas de rendre compte des infections acquises *via* un processus de soins délivré en dehors des établissements de santé. En effet, la multiplication des parcours de soins et des intervenants dans la

dispensation des soins, comme la diversification des structures et des systèmes de soins, la survenue parfois tardive de l'infection après chirurgie, en particulier avec prothèses implantées, ont amené à reconsidérer les classifications. On parle aujourd'hui d'infections associées aux soins. Il existe ensuite des définitions spécifiques de chaque site infectieux (bactériémie, pneumonie, infection urinaire, etc.). Les définitions des infections nosocomiales utilisées en France sont le plus souvent celles de l'*European Centre for Disease Prevention and Control*,<sup>3</sup> complétées par celles de McGeer<sup>4</sup> pour certains sites (infections des voies respiratoires et pneumonies) chez les patients de long séjour.

### Quel cadre et dans quel délai ?

L'infection associée aux soins englobe tout événement infectieux en rapport plus ou moins proche avec un processus, une structure, une démarche de soins, dans un sens très large. Elle comprend l'infection nosocomiale, au sens de contractée dans un établissement de santé, et les soins délivrés en dehors des établissements de santé, incluant ainsi le secteur médico-social et le secteur des soins de ville. Les infections associées aux soins concernent les patients, malades ou non, mais également les professionnels de santé et les visiteurs.

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient et si elle n'était ni présente ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une infection associée aux soins. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection. Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel

ENP 2012 : infections nosocomiales, par site (N = 16 024)

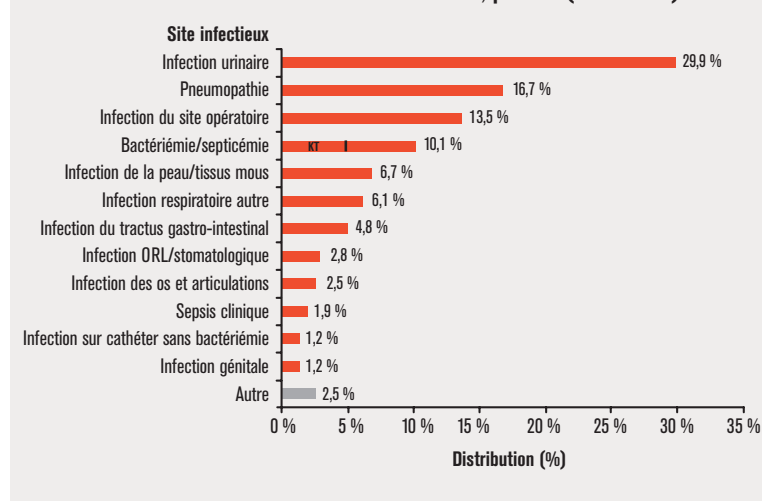


Figure 1. Principaux sites infectieux rencontrés dans les infections nosocomiales (enquête nationale de prévalence 2012).

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

N'entrent pas dans la définition des infections associées aux soins les colonisations asymptomatiques (urinaires, cutanées, bronchiques, de cathéter, d'escarre ou d'ulcère non inflammatoire), les infections présentes ou en incubation lors du contact avec le système de santé, les infections materno-fœtales, sauf dans certains cas (infection à germes hospitaliers, ou consécutive à une colonisation maternelle non traitée, ou les entérocolites ulcéro-nécrosantes du nouveau-né de forme épidémique).

## Quel mode de transmission ?

On distingue deux types d'infection nosocomiale qui relèvent de modes de transmission différents, les infections endogènes et les infections exogènes.

Les infections endogènes sont des infections où le malade s'infecte avec ses propres micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.

Les infections d'origine exogène sont :

- soit dues à des infections croisées, qui résultent de la transmission d'un agent infectieux, depuis un « réservoir » (patient, personnel, visiteur, environnement) à un individu réceptif ;
- soit des infections provoquées par les micro-organismes du personnel porteur, il s'agit généralement d'une infection manuportée ;
- soit des infections liées à la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, matériel, alimentation...).

## Quelle fréquence et quelle évolution dans le temps ?

L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée tous les 5 à 6 ans dans les établissements de santé français permet de donner une image à un instant donné de la fréquence des infections associées aux soins en établissements et de décrire leurs caractéristiques et celles des patients qu'elles affectent.

Selon l'enquête réalisée en France en 2012,<sup>5</sup> le taux de prévalence des infections nosocomiales était de 5,3 % et le taux de prévalence des patients infectés était de 5,1 %, soit environ 1 patient sur 20. Il est dans les limites basses des 2,3 à 10,8 % mesurées lors de l'enquête multicentrique réalisée dans différents pays européens en 2011.<sup>6</sup>

Ces taux d'infections nosocomiales varient en fonction du type d'activité du service, du recrutement de l'établissement, de la méthode de calcul des taux et de la qualité du travail de recueil des informations. La prévalence des patients infectés variait selon la catégorie des établissements de santé, de 1,3 % dans les établissements

Principaux micro-organismes isolés d'IN (N = 12 581). ENP 2012

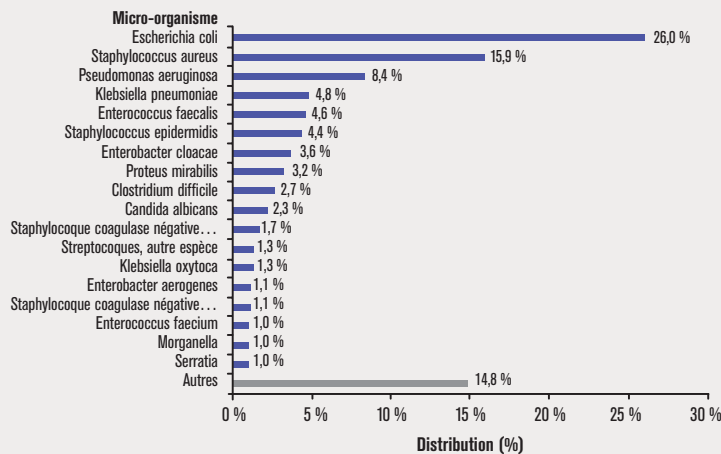


Figure 2. Principaux micro-organismes rencontrés dans les infections nosocomiales (enquête nationale de prévalence 2012).

psychiatriques à 10,0 % dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC). La prévalence des patients infectés variait aussi selon le type de séjour, de 0,8 % en obstétrique à 23,2 % en réanimation. Elle était de 5,6 % pour l'ensemble des services de court séjour. La prévalence des infections suivait les mêmes variations. Ces différences s'expliquent en grande partie par un recrutement de patients différent en termes de gravité.

La distribution des principaux sites infectieux (fig. 1) ou micro-organismes (fig. 2) responsables d'infections nosocomiales est restée relativement stable de 2001 à 2012.<sup>5,7,8</sup> Les infections urinaires (29-36 %), les infections respiratoires (16-22 %), les infections du site opératoire (10-13 %) et les bactériémies-septicémies (6-10 %) sont les infections nosocomiales les plus fréquentes et représentent environ 70 % des sites infectieux. L'enquête nationale de prévalence de 2012 fournit une description précise de l'écologie bactérienne liée aux infections nosocomiales : *Escherichia coli* (26,0 %), *Staphylococcus aureus* (15,9 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 %) représentaient la moitié des micro-organismes isolés des infections nosocomiales.

La prévalence des patients infectés et la prévalence des infections nosocomiales variaient surtout selon les caractéristiques des patients ou leur exposition à certains facteurs de risque. Elles étaient d'autant plus élevées que les patients étaient âgés, de sexe masculin, atteints d'une maladie sévère, d'une hémopathie maligne, immunodéprimés, avaient un antécédent d'intervention chirurgicale depuis l'admission dans l'établissement ou étaient exposés à des dispositifs invasifs (cathéter vasculaire, sonde urinaire ou ventilation).

Sur l'ensemble des établissements de santé ayant participé aux enquêtes de prévalence de 2006 et >>>

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

TABLEAU 1. ÉVOLUTION DE LA PARTICIPATION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ ET PRÉVALENCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN FRANCE ENTRE 2006 ET 2012

Année	Établissements de santé (N et % du total des lits d'hospitalisation français)	Patients inclus (N)	Prévalence des infections nosocomiales en % (part acquise seulement)	Prévalence des patients infectés en % (part acquise seulement)
2006	2 337 (94 %)	358 467	5,38 (4,34)	4,97 (1,01)
2012	1 938 (90,6 %)	300 330	5,3 (3,9)	5,1 (3,7)

TABLEAU 2. PRÉCAUTIONS STANDARD

	Recommandations
Hygiène des mains par friction hydro-alcoolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systématiquement entre deux patients, deux activités</li> <li>• Immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants</li> </ul>
Port de gants Les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés...</li> <li>• Systématiquement lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions</li> <li>• Ne pas porter lors des contacts avec la peau saine</li> </ul>
Port de lunettes, masques ± surblouses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (intubation, aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie...)</li> </ul>
Matériel souillé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matériel piquant/tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié</li> <li>• Matériel réutilisable : manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine</li> </ul>
Surfaces souillées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essuyer puis utiliser un détergent désinfectant adapté sur les surfaces souillées par des projections de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (ou à défaut, nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 9 °C diluée extemporanément au 1/5<sup>e</sup> avec de l'eau froide)</li> </ul>
Transport de linge et de matériel souillés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche, fermé</li> </ul>

2012 (tableau 1), la prévalence brute (non ajustée) des patients infectés est restée stable à 5,0 % (+ 0,5 % en accroissement relatif) alors que la prévalence des patients ayant au moins une infection nosocomiale acquise dans l'établissement est passée de 4,1 à 3,8 %.<sup>5,8</sup>

Les infections nosocomiales augmentent la morbidité et la mortalité dans les établissements de santé. Elles entraînent un surcoût financier essentiellement dû à l'accroissement de la durée des séjours et des traitements antibiotiques. Il est difficile d'avoir une mesure globale et continue de la mortalité attribuable aux infections nosocomiales. Les quelques études françaises, fondées sur des méthodologies variables, avancent des taux imputables de 6 à 15,7 % des décès hospitaliers observés. Par extrapolation, le nombre de décès annuels « imputables à » ou « en lien avec » l'infection nosocomiale,

pourrait être situé entre 20 000<sup>9</sup> pour l'hypothèse la plus haute et 4 000<sup>10</sup> pour l'hypothèse basse.

## Quelles mesures d'hygiène pour les réduire et quelles difficultés d'application ?

### Précautions standard

La prévention repose sur des mesures de protection systématique (précautions standard) des patients et du personnel vis-à-vis des risques infectieux liés au contact avec les malades porteurs ou leur environnement immédiat.

Les précautions standard (tableau 2) sont des précautions d'hygiène<sup>11, 12</sup> à appliquer pour tout patient quel que soit son statut infectieux, afin d'assurer une protection systématique des personnels vis-à-vis des risques infectieux.



# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

Ces précautions ne semblent pas toujours universelles, c'est-à-dire appliquées pour tout patient quel que soit son statut infectieux. Suivant les études, de 1,5<sup>13</sup> à 86 %<sup>14</sup> des professionnels prennent les mêmes précautions avec tous les patients, quel que soit leur statut viral.

## Hygiène des mains

Parmi les précautions standard, l'hygiène des mains est le geste de base de tout soignant pour prévenir la transmission d'agents pathogènes entre individus : de patient à patient, de patient à soignant et de soignant à patient. Plus de 90 % des infections nosocomiales sont manuportées, de façon directe ou indirecte. L'action d'hygiène des mains a pour objectif de réduire voire d'éliminer la flore microbienne présente à la surface de la peau et donc de prévenir la transmission de micro-organismes d'un patient à l'autre. Plusieurs études hospitalières montrant l'effet de l'hygiène des mains sur le risque d'infections nosocomiales ont été publiées depuis les années 1990.<sup>15-17</sup> Malgré quelques biais, toutes montrent une relation temporelle entre l'amélioration de l'hygiène des mains et la réduction des taux d'infections.

La flore cutanée est composée de deux types de flore : la flore résidente, constituée de micro-organismes présents en permanence sur et dans la peau, les bactéries commensales, qui joue un rôle important de barrière en évitant la colonisation par d'autres espèces pathogènes ; la flore transitoire, constituée de micro-organismes habituellement présents dans l'environnement appelés saprophytes, qui est principalement responsable des infections manuportées.

L'hygiène des mains doit obligatoirement être réalisée lors des cinq situations de soins suivantes :

- avant tout contact avec un patient ;
- avant la réalisation de tout geste aseptique ;
- après tout risque d'exposition à un liquide biologique ;
- après tout contact avec un patient ;
- après tout contact avec l'environnement du patient.

L'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique (solution ou gel) est la technique de référence pour lutter contre la transmission croisée. Elle doit remplacer en toutes circonstances le lavage des mains, en l'absence de contre-indication.

## Port de gants, antiseptie, aseptie...

Le port de gants protège l'utilisateur (précautions standard) et prévient aussi la transmission croisée à partir du patient mais n'exonère pas de l'hygiène des mains. À l'hygiène des mains s'ajoute l'antiseptie, en particulier lors des soins invasifs (intervention chirurgicale, cathéters veineux, sondes, etc.). La désinfection et stérilisation des instruments doivent respecter une chronologie et des normes bien définies. L'élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux fait l'objet d'une réglementation très précise et suit une filière particulière incluant le ramassage, le transport et l'élimination. Des

conteneurs spéciaux sont nécessaires pour tous les objets piquants, coupants ou tranchants.

## Précautions complémentaires

La prévention repose aussi sur des mesures spécifiques définies en fonction de l'agent infectieux, des modes de transmission et de l'infection regroupées sous le terme de précautions complémentaires. Les situations conduisant à la mise en place de mesures complémentaires sont nombreuses et viennent compléter les précautions standard. La Société française d'hygiène hospitalière (SF2H) a publié des recommandations concernant les précautions complémentaires « contact » en 2009,<sup>18</sup> puis « gouttelettes » et « air » en 2013.<sup>19</sup>

### Les précautions complémentaires « contact »

Elles viennent en complément des précautions standard chez un patient porteur de micro-organismes à transmission manuportée (*S. aureus* résistant à la méticilline [SARM], entérobactéries productrices d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), *Clostridium difficile*, gale...). Dans ce cadre, il est recommandé de placer le patient en chambre individuelle avec une signalisation, d'organiser les soins du patient en les regroupant. L'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique, le port des gants, ou le port du masque, tabliers/surblouses sont comparables aux précautions standard sauf en cas de gale ou d'infection à *Clostridium difficile* où le lavage des mains au savon doit précéder la friction hydro-alcoolique.

### Les précautions complémentaires « gouttelettes » et « air »

Ces précautions s'appliquent lors de la prise en charge de patients suspects ou atteints respectivement de pathologie à transmission respiratoire gouttelettes (virus de la grippe, virus respiratoire syncytial, coqueluche...) ou aérienne (tuberculose pulmonaire, rougeole et varicelle). Elles comprennent la chambre individuelle (porte fermée pour la précaution « air »), le port d'un masque chirurgical par le patient (dès l'entrée à l'hôpital, au service des urgences, en consultation et lorsqu'il sort de sa chambre). Le personnel et le visiteur portent un masque chirurgical (dès l'entrée dans la chambre) ou un appareil de protection respiratoire (avant l'entrée dans la chambre) s'ils sont en contact avec un patient suspect ou atteint de pathologie à transmission respiratoire respectivement « gouttelettes » ou « aérienne ».

Certains micro-organismes, du fait de leur pouvoir pathogène, doivent être pris en compte de la même manière, qu'ils soient ou non identifiés multirésistants aux antibiotiques. Une étude<sup>20</sup> s'est intéressée à la non-observance aux recommandations concernant les précautions standard et les précautions complémentaires : les raisons jugées comme les plus importantes étaient le manque de connaissances, le manque de temps, l'oubli et le manque de moyens.




# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

## Isolement

Une troisième mesure, l'isolement protecteur, vise à protéger le patient immunodéprimé de toute contamination extérieure, afin d'éviter tout contact avec les micro-organismes.

## ENCORE 1 PATIENT SUR 20

Malgré ces évolutions positives, les infections nosocomiales restent fréquentes et concernent encore 1 patient sur 20. Elles surviennent dans une population hospitalisée particulièrement à risque car constituée majori-

tairement de sujets âgés ou fréquemment exposés à des actes invasifs. La prévention de ces infections repose donc sur un meilleur respect des précautions d'hygiène au cours des procédures ou des soins. Seule l'assimilation par les soignants d'une culture de l'hygiène et un haut niveau de prévention dans chaque établissement de soins comme dans le secteur médico-social et le secteur de soins de ville permettront de diminuer efficacement et durablement les coûts humains et économiques engendrés par ces infections. 

## RÉSUMÉ ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉVENTION DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS

Les infections nosocomiales sont des infections contractées dans un établissement de santé. Cette définition est devenue inadéquate aux pratiques de soins actuelles où initialement le critère discriminant était le lieu d'acquisition de l'infection (communautaire versus nosocomiale). Elle a donc été actualisée en novembre 2007 et a été intégrée de façon plus générale au sein des infections associées aux soins. Le taux de prévalence des infections nosocomiales en France se situe dans les limites basses des autres pays d'Europe, autour de 5,3 %. Les infections les plus fréquentes sont l'infection urinaire, la pneumopathie, l'infection du site opératoire et la bactériémie/septicémie. Ces infections nosocomiales sont favorisées par la présence de dispositifs invasifs ou de procédures invasives. Les bactéries représentent trois quarts des micro-organismes isolés

dans les infections nosocomiales. Les plus souvent en cause sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Certaines de ces bactéries posent le problème majeur de la multirésistance aux antibiotiques (par exemple : *S. aureus* résistant à la méthicilline). La prévention des infections nosocomiales repose entre autres sur un meilleur respect des précautions d'hygiène. Les infections nosocomiales restent une préoccupation majeure en santé publique tant en termes de morbidité que de mortalité et de coût.

## SUMMARY EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF HEALTH CARE ASSOCIATED INFECTIONS.

Nosocomial infections (NI) are infections contracted in a healthcare facility. This definition has become unsuited to current care practices

where initially the distinguishing criterion was the place of acquisition of infection (nosocomial versus community). It has therefore been updated in November 2007 and was integrated more broadly within healthcare associated infections. The prevalence of nosocomial infections (NI) in France is located in the lower limits of other countries in Europe around 5.3%. The most frequent infections are urinary tract infections, pneumonia, surgical site infection and bloodstream infection. These NI are favored by the presence of invasive devices or invasive procedures. Bacteria represent the most frequently microorganisms isolated in NI. The most commonly involved are *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The major problem of these bacteria is the multidrug resistance (eg. *S. aureus* resistant to methicillin). NI prevention is based on greater respect for hygiene precautions. The NI remains a public health major concern both in terms of morbidity and mortality cost.

## RÉFÉRENCES

1. Comité technique national des infections nosocomiales. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, 2<sup>e</sup> éd. Paris : ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1999.
2. Comité technique national des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. Définition des infections associées aux soins. Paris : ministère de la Santé, mai 2007. <http://bit.ly/2knxyGR>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC, 2016. <http://bit.ly/2JMAxJX>
4. McGeer A, Campbell B, Emori TG, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. Am J Infect Control 1991;19:1-7.
5. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013. <http://bit.ly/2iAYmRI>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. Stockholm: ECDC, 2013. <http://bit.ly/2iZG8ZA>
7. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête de prévalence nationale 2001-Résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003. <http://bit.ly/2kcwSou>
8. Thiolet JM, Lacave L, Tronel H, et al. Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. Bull Epidemiol Hebd 2007;51-52:429-32.
9. Branger B, Durand C, Jarno P, Chaperon J, Delattre-Maillot I, les médecins du CHU de Rennes. Mortalité hospitalière imputable aux infections nosocomiales. Méd Mal Infect 2002;32:98-106.
10. Kaoutar B, Joly C, L'Héritier F, et al. Nosocomial infection and hospital mortality: a multicentre epidemiological study. J Hospit Infect 2004;58:268-75.
11. Circulaire DGS/DH - N° 98/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé. <http://bit.ly/2kmFix6>
12. Circulaire interministérielle N°DGS/R12/DHOS/DGT/DSS/2008/91 du 13 mars 2008 relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). <http://bit.ly/2jIPKml>
13. Stein AD, Makarawo TP, Ahmad MFR. A survey of doctors' and nurses' knowledge, attitudes and compliance with infection control guidelines in Birmingham teaching hospitals. J Hosp Infect 2003;54:68-73.
14. Cutter J, Jordan S. Uptake of guidelines to avoid and report exposure to blood and fluids. J Adv Nurs 2004;46:441-52.
15. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. N Engl J Med 1992;327:88-93.
16. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000;356:1307-12.
17. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. Am J Infect Control 2005;33:392-7.
18. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée: précautions complémentaires contact. Consensus formalisé d'experts, avril 2009. <http://bit.ly/2jMxTnE>
19. Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations nationales. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire: air ou gouttelettes. Recommandations pour la pratique clinique, mars 2013. <http://bit.ly/2jXtWyJ>
20. Sax H, Perneger T, Hugonnet S, et al. Knowledge of standard and isolation precautions in a large teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:298-304.

## Bactéries multirésistantes et nouvelles émergences de résistance chez les entérobactéries

# Le dernier rempart antibiotique est en train de céder...

**L**a résistance acquise vis-à-vis des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) est apparue dans les années 1980 avec l'émergence d'enzymes appelées bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). L'espèce étant alors la plus fréquente parmi les souches productrices de BLSE était *Klebsiella pneumoniae*. Ces BLSE dérivait d'enzymes de type TEM et SHV,<sup>1</sup> codées par des gènes plasmidiques ; elles ont diffusé majoritairement au sein de clones hospitaliers de *K. pneumoniae* et d'*Enterobacter* spp. (p. ex. *Enterobacter aerogenes* producteurs de la BLSE TEM-24). Mais, dès le début des années 2000, l'émergence et la diffusion rapide des enzymes de type CTX-M, capables d'hydrolyser de façon prédominante le céfotaxime au sein des céphalosporines, ont complètement modifié l'épidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE.<sup>2</sup> Leur diffusion est particulièrement préoccupante car elle ne concerne plus seulement les bactéries classiquement responsables d'infections nosocomiales. En France, une étude récente menée chez des enfants non hospitalisés a montré que le taux de portage d'entérobactéries productrices de BLSE a doublé sur les 5 dernières années passant de 4,8 % en 2010 à 10,2 % en 2015.<sup>4</sup>

Alors que dans les années 1990 les BLSE étaient principalement produites par des *K. pneumoniae*, nous assistons à une augmentation des cas au sein de l'espèce *Escherichia coli*, considérée à la fois comme un commensal du microbiote humain et comme un pathogène communautaire majeur. Une étude menée à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris indique qu'en 1997, 40 % des souches productrices de BLSE étaient des *K. pneumoniae* et 20 % des *E. coli*, alors qu'en 2005 cette proportion s'est inversée avec 50 % d'*E. coli* et 20 % de *K. pneumoniae*.<sup>5</sup> Cette diffusion semble liée à la fois au succès des éléments génétiques mobiles portant *bla*<sup>CTX-M</sup> et au succès de certains clones capables de créer de véritables épidémies et de diffuser mondialement, comme le clone d'*E. coli* ST-131.<sup>6</sup> Ainsi, l'étude pédiatrique indique que la prévalence de ce clone passe de 5 % en 2010 à 37 % en 2015.<sup>4</sup>

### Émergence des résistances aux carbapénèmes...

Parallèlement, les carbapénèmes (bêta-lactamines non hydrolysées par les BLSE) sont devenus le traitement de

référence des infections sévères causées par des entérobactéries productrices de BLSE. Malheureusement, leur utilisation est maintenant régulièrement compromise du fait de la dissémination de bactéries résistantes à cette classe d'antibiotiques, en raison notamment de la production de carbapénémases.<sup>7</sup> La production de ces carbapénémases est devenu un problème majeur de santé publique notamment chez les entérobactéries (fig. 1 et 2). Actuellement, la majorité des infections causées par les entérobactéries productrices de carbapénémases surviennent dans un contexte hospitalier, mais le nombre de ces bactéries isolées de patients sans lien avec une structure de soin ne cesse de croître.<sup>8-10</sup>

### ... et aux antibiotiques de dernier recours

Le traitement des infections induites par ces bactéries extrêmement résistantes (notamment à toutes les bêta-lactamines) a engendré un regain d'intérêt pour d'autres familles d'antibiotiques comme les aminosides, les cyclines ou les polymyxines. Malheureusement, en plus d'une utilisation parfois compliquée par des risques de toxicité chez l'homme, nous observons également l'émergence de la résistance à ces antibiotiques dits de dernier recours.

Ainsi, des méthylases impliquées dans la résistance à l'ensemble des aminoglycosides par modification de l'ARN ribosomal 16S sont en train d'émerger chez les bacilles à Gram négatif.<sup>11</sup> Les gènes codant ces enzymes sont fréquemment associés à des structures génétiques mobiles favorisant leur dissémination et constituant ainsi une véritable menace pour l'utilisation future de cette famille d'antibiotiques.<sup>11</sup>

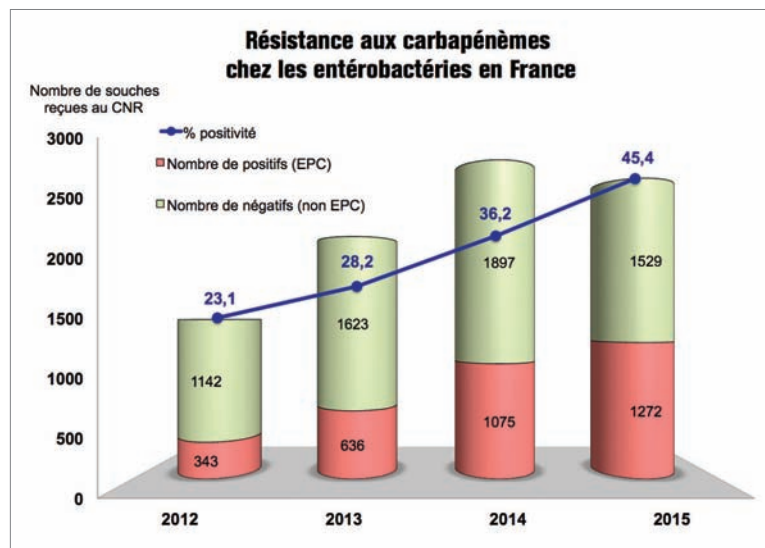
Le regain d'utilisation des polymyxines comme la colistine s'est accompagné d'une augmentation des infections causées par des bactéries naturellement résistantes à cette famille d'antibiotiques tels que les *Serratia*, *Morganella*, *Proteus* et *Providencia*.<sup>12</sup> Par ailleurs, on assiste également à l'émergence de la résistance acquise aux polymyxines chez des bacilles à Gram négatif naturellement sensibles comme *E. coli* et surtout *K. pneumoniae*.<sup>13</sup> Ces résistances sont majoritairement le fruit de mutations chromosomiques<sup>14</sup> mais le premier gène plasmidique responsable de résistance à la colistine, >>>

AGNÈS B. JOUSSET,  
LAURENT DORTET,  
THIERRY NAAS

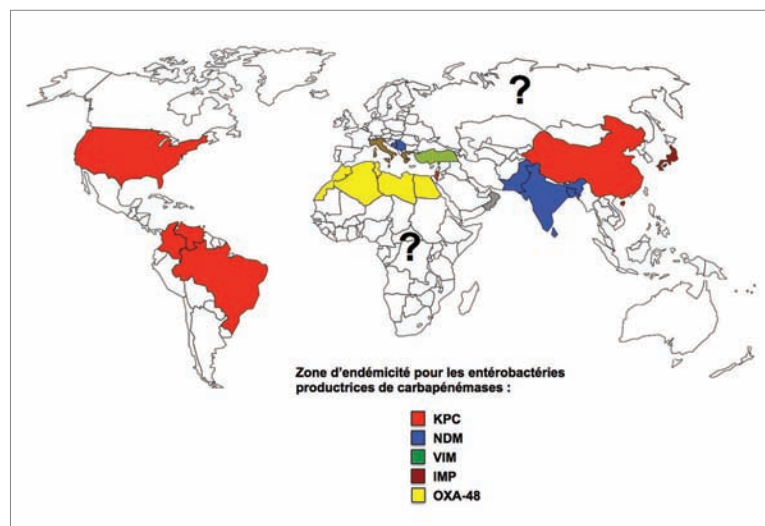
Centre national de référence associé de la résistance aux antibiotiques : entérobactéries productrices de carbapénémases, Le Kremlin-Bicêtre, France EA7361, université Paris-Sud, université Paris-Saclay, LabEx Lermite, service de bactériologie-hygiène, AP-HP, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France Evolution and Ecology of Resistance to Antibiotics Unit, Institut Pasteur-AP-HP-université Paris Sud, Paris, France [thierry.naas@aphp.fr](mailto:thierry.naas@aphp.fr)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER



**Figure 1.** Résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries en France (2012-2015). CNR: centre national de référence ; EPC: entérobactéries productrices de carbapénémases.



**Figure 2.** Zone d'endémicité pour les entérobactéries productrices de carbapénémases KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase ; IMP : imipinémase ; NDM : New Delhi métallo-bêta-lactamase ; OXA : oxacillines ; VIM : Verona imipinémase.

nommé *mcr-1*, a récemment été décrit chez des souches d'origine humaine, animale et environnementale.<sup>15</sup>

L'émergence et la dissémination de la résistance plasmidique aux bêta-lactamines et autres antibiotiques de dernier recours (aminoglycoside, polymyxines) sont des phénomènes inquiétants qui posent de réels problèmes thérapeutiques. Cette revue bibliographique aborde le problème des résistances émergentes de ces dernières années et des années à venir : carbapénémases, méthylases de l'ARNr 16S et résistance aux polymyxines.

## Résistance aux carbapénèmes

L'émergence des entérobactéries productrices de BLSE a contribué à l'augmentation de l'utilisation des carbapénèmes, antibiotiques de dernier recours essentiellement prescrits en milieu hospitalier. Parallèlement à cette utilisation croissante, nous observons l'émergence de bactéries résistantes aux carbapénèmes. Chez les entérobactéries, cette résistance s'explique par deux grands mécanismes (fig. 3) : la production d'une céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) ou d'une BLSE associée à une diminution de perméabilité par perte ou altération de porines qui permettent le passage transmembranaire de carbapénèmes ; ou la production de carbapénémases, bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénèmes.

Ces carbapénémases appartiennent à différentes familles moléculaires de bêta-lactamases : les carbapénémases de la classe A selon la classification d'Ambler (KPC, IMI, GES...), les carbapénémases de la classe B selon Ambler ou métallo-bêta-lactamases (NDM, VIM, IMP...) et les carbapénémases de la classe D selon Ambler (CHDL) ou oxacilline à activité carbapénémase (OXA-48 et ses variants).

### Carbapénémases de classe D

Les carbapénémases les plus fréquemment isolées en France sont de type OXA-48 (fig. 4). Elles représentent environ 77 % des entérobactéries productrices de carbapénémases analysées par le Centre national de référence (CNR) « Résistance aux antibiotiques » en 2015.<sup>16</sup> Après une première description en Turquie en 2001, ces CHDLs ont diffusé à l'ensemble des pays du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord et d'Europe. L'une des raisons du succès d'OXA-48 réside dans le fort pouvoir de dissémination du support génétique du gène *bla*<sub>OXA-48</sub> et dans leur détection difficile. En effet, le gène *bla*<sub>OXA-48</sub> est quasi systématiquement localisé sur un plasmide (de type IncL) ne portant aucun autre marqueur de résistance mais possédant des capacités conjuguatives élevées.<sup>17</sup> En outre, les carbapénémases de type OXA-48 n'hydrolysent pas les C3G et leur action n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. De plus, ces enzymes hydrolysent assez faiblement les carbapénèmes conférant généralement une simple diminution de sensibilité à ces molécules. Ainsi, leur détection est particulièrement délicate si elle est fondée sur le seul phénotype de résistance aux bêta-lactamines, favorisant leur dissémination. Bien qu'OXA-48 soit majoritairement identifiée en France, on observe ces dernières années une diversification et l'émergence de variants possédant également une activité carbapénémase (OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232 et OXA-244).<sup>16</sup>

### Carbapénémases de classe B

Parmi les métallo-bêta-lactamases (MBL), la New Delhi métallo-bêta-lactamase (NDM) est l'enzyme la plus répandue en France et représente 14,5 % des entérobactéries productrices de carbapénémases analysées par le CNR



# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

en 2015 (fig. 4). Cette proportion ne cesse d'augmenter chaque année.<sup>16</sup> Depuis la première description en 2008 chez un patient suédois ayant été hospitalisé en Inde, les entérobactéries produisant NDM ont été retrouvées sur l'ensemble des continents.<sup>18</sup> Un lien entre les patients porteurs de NDM et le sous-continent indien est souvent retrouvé, mais des souches productrices de NDM sont régulièrement isolées dans certains pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Le succès de cette carbapénémase semble lié à sa capacité à persister dans l'environnement et à diffuser dans le milieu communautaire à travers l'espèce *E. coli* notamment.<sup>19</sup>

Parmi les autres MBLs, les Verona imipénémases (VIM) représentent 3,9 % des entérobactéries productrices de carbapénémases adressées au CNR en 2015 (fig. 4). En France, la diffusion d'entérobactéries produisant VIM-1 ou VIM-4 semble restreinte à quelques épidémies hospitalières.

## Carbapénémases de classe A

Les carbapénémases de type *K. pneumoniae* carbapénémase (KPC) ont été les premières à émerger mondialement depuis la côte Est des États-Unis dès la fin des années 1990.<sup>20</sup> Depuis, ces souches ont diffusé principalement en Israël, puis en Grèce et en Italie où elles sont maintenant endémiques depuis le début des années 2010. Des souches productrices de KPC ont été décrites dans tous les pays européens, mais plutôt sous la forme de petites épidémies dont la diffusion semble contrôlée. En France, la proportion des souches KPC positives est actuellement en diminution et ne représente plus que 2,3 % des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases adressées au CNR en 2015 (fig. 4).

Il existe actuellement une vingtaine de variants décrits, mais KPC-2 et KPC-3 sont largement prédominants au niveau mondial.<sup>21</sup> La diffusion de KPC semble étroitement liée à la diffusion d'un clone unique de *K. pneumoniae*, le ST-258, ou d'autres ST comme les ST-11, ST-512 qui appartiennent au complexe-clonal CC-258.<sup>6</sup> Les raisons de cette association KPC et CC-258 ne sont pas encore élucidées.

Quel que soit le mécanisme de résistance sous-jacent, le nombre de souches résistantes aux carbapénèmes adressées au CNR ne cesse d'augmenter chaque année (+200 % entre 2012 et 2014).<sup>16</sup> Par ailleurs, cette progression semble particulièrement importante chez l'espèce *E. coli*. Ce phénomène est inquiétant car la diffusion des carbapénémases ne semble plus limitée aux espèces classiquement responsables d'épidémies hospitalières comme *K. pneumoniae* ou *Enterobacter cloacae*, mais concerne maintenant *E. coli*, principal pathogène humain en milieu hospitalier et surtout communautaire.

## Résistance aux aminoglycosides : les méthylases de l'ARNr 16S

L'amikacine et la gentamicine sont les deux aminosides

## LES VOYAGES : FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'ENTÉROBACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES

Récemment, une étude multicentrique prospective<sup>1</sup> menée par une équipe néerlandaise s'est intéressée au taux d'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE au sein d'une large population de 1 847 voyageurs ayant visité plusieurs régions du globe. Sur l'ensemble de cette population, 34,3 % ont acquis une entérobactérie productrice de BLSE pendant leur voyage. L'Asie du Sud est une région particulièrement à risque car ce chiffre monte à 75,1 % en considérant seulement cette sous-population de voyageurs. Les autres facteurs de risque d'acquisition d'entérobactéries productrices de BLSE identifiés par l'étude sont des facteurs favorisant un déséquilibre au sein du microbiote digestif comme l'usage d'antibiotiques pendant le séjour (notamment les fluoroquinolones), une diarrhée acquise pendant le voyage et persistant au retour ainsi que la préexistence d'une pathologie inflammatoire chronique de l'intestin. Le suivi sur 12 mois de la cohorte indique que la durée moyenne du portage est de 30 jours, mais 11,3 % des voyageurs sont toujours colonisés par une ou plusieurs entérobactéries productrices de BLSE au moins 1 an après leur retour.

### RÉFÉRENCE

1. Arcilla MS, Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:78-85.

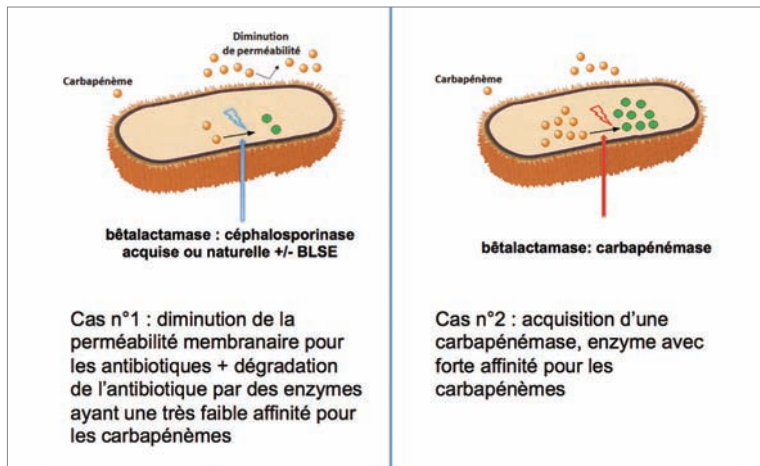
les plus utilisés dans le traitement des infections bactériennes graves, la plupart du temps, en association avec des bêtalactamines (effet synergique). Le principal mécanisme de résistance aux aminosides est l'acquisition d'enzymes (acétyltransférases, nucléotidyltransférases et phosphotransférases) capables de modifier la structure des aminosides en y ajoutant un groupement chimique. Chaque enzyme possède ses propres substrats, et les aminosides ainsi modifiés ne peuvent se fixer sur leur cible, l'ARN ribosomal 16S.

Ces dernières années, a émergé chez les bacilles à Gram négatif un mécanisme de résistance capable d'entraîner une résistance à l'ensemble des aminosides. Il s'agit de l'acquisition de méthylases de l'ARNr 16S. Ces enzymes trouvent leur origine chez les actinomycètes, bactéries naturellement résistantes aux aminosides. Elles sont capables de méthyle l'ARNr 16S au niveau du site de liaison de l'aminoside (résidu G1405), empêchant ainsi leur fixation.<sup>11</sup>

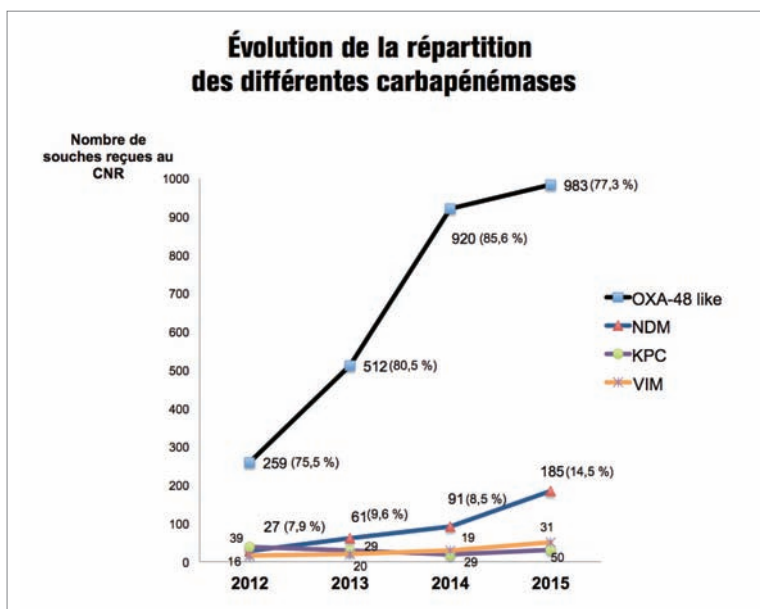
Ces méthylases acquises sont nommées ArmA, NpmA, ou Rmt (RmtA à RmtH).<sup>11</sup> Elles ont été identifiées sur des structures génétiques mobiles comme des plasmides, chez de nombreuses espèces d'entérobactéries, ainsi que chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.<sup>11</sup>

Après leur première description chez *K. pneumoniae* en France en 2003,<sup>22</sup> la plupart des méthylases ont >>>

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER



**Figure 3.** Principaux mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries. BLSE: bêta-lactamases à spectre élargi.



**Figure 4.**

été identifiées dans des souches d'entérobactéries produisant des BLSE de type CTX-M.<sup>23</sup> Plus récemment, il a été montré que ces méthylases étaient particulièrement associées aux entérobactéries produisant une carbapénémase de type NDM.<sup>11</sup> En effet, dans ces entérobactéries productrices de carbapénémases, les deux gènes de résistance (*bla*<sub>NDM</sub> et le gène codant la méthylase) sont souvent localisés sur un même plasmide conjugatif, facilitant la diffusion en bloc de la résistance à l'ensemble des bêta-lactamines et des aminoglycosides.

La prévalence des méthylases est encore fortement corrélée à la prévalence des MBLs. Ainsi, les pays particulièrement concernés sont l'Inde, la Chine, la Corée, et

Taiwan où des prévalences de 10,5 %, 6,9 %, 6,1 % et 5 % ont été rapportées.<sup>24</sup> Il existe peu d'études récentes sur la prévalence des méthylases en Europe. Les enquêtes réalisées dans quelques hôpitaux rapportent des chiffres beaucoup plus faibles avec des prévalences locales de 1,3 % en France,<sup>25,26</sup> 0,7 % en Belgique<sup>20</sup> et 0,3 % en Grèce.<sup>27</sup> Cependant l'augmentation récente de la prévalence de souches productrices de carbapénémases de type NDM fait craindre une ascension parallèle des souches produisant des méthylases.

## Résistance aux polymyxines

L'augmentation de l'utilisation des polymyxines pour le traitement des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants, notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases, a contribué à l'émergence rapide de la résistance dans certains pays (Grèce, Italie).<sup>13,28</sup>

Deux molécules sont utilisées en thérapeutique : la colistine (ou polymyxine E) et la polymyxine B. La cible des polymyxines est le lipopolysaccharide bactérien, composant de la membrane externe des bacilles à Gram négatif.<sup>29</sup> Les polymyxines (chargées positivement) se fixent au lipide A (chargé négativement) puis s'insèrent dans la membrane externe *via* leur chaîne d'acide gras N-terminale.<sup>29,30</sup> Des brèches se forment dans la membrane cytoplasmique entraînant la lyse bactérienne.<sup>29</sup>

De nos jours, la prévalence de la résistance à la colistine reste basse, bien qu'elle n'ait été rapportée que dans peu d'études. L'étude SENTRY 2010-2013 regroupant 18 nations européennes montre une prévalence globale de la résistance à la colistine de 8,2 %.<sup>31</sup> Cependant, cette prévalence semble parfaitement corrélée à celle de la résistance aux carbapénèmes puisque ce taux est de 26,1 % chez les souches résistantes aux carbapénèmes isolées notamment en Grèce, Italie ou Pologne.<sup>31</sup>

## Résistance acquise chromosomique

Pour se protéger de l'action des peptides antimicrobiens tels que la colistine, une des stratégies les plus utilisées par les bacilles à Gram négatif est la modification de la composition du lipopolysaccharide de sa membrane externe. Ces modifications ont toutes pour but de diminuer sa charge négative, essentiellement par l'ajout de résidus chargés positivement, entraînant ainsi une répulsion des polymyxines, elles-mêmes chargées positivement. Chez les entérobactéries, ces modifications du lipopolysaccharide sont finement régulées par deux systèmes à deux composants nommés PhoP/PhoQ et PmrA/PmrB.<sup>14</sup> Le système PhoP/PhoQ est lui-même régulé par la protéine transmembranaire MgrB.<sup>14</sup> Ainsi, les principaux mécanismes de résistance à la colistine correspondent à des altérations des gènes (mutation, délétion, insertion) impliqués dans l'un ou l'autre de ces systèmes à deux composants et/ou du gène *mgrB*.<sup>32</sup>

## LES INFECTIONS DUES AUX ENTÉROBACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES EN FRANCE ET EN EUROPE

Les données issues du réseau européen EARS-Net sur l'étude des souches responsables d'infections invasives indiquent que l'incidence moyenne des infections par *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes est passée de 3,2 % en 2009 à 6,2 % en 2012.<sup>1</sup> Il existe cependant de grandes disparités entre les différents pays d'Europe puisque ce chiffre grimpe à 60 % en Grèce contre 0,7 % en France. L'incidence moyenne des infections invasives à *E. coli* résistant aux carbapénèmes en Europe est bien inférieure et concerne 0,1 % des isolats en 2012.

En France, les données issues des signalements réalisés à Santé Publique France (anciennement Institut de veille sanitaire [InVS]) en septembre 2015 font état de 3 417 patients porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénémases depuis 2010 ;<sup>2</sup> 20 % de ces patients ont été infectés et 80 % ont été colonisés. Les principaux sites d'infections sont les infections urinaires (46 %), les bactériémies (23 %) et les

pneumopathies (15 %). Il n'existe pas d'étude concernant le poids des infections dues aux entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Cependant, en 2012, une étude mise en place par l'InVS a permis d'estimer le nombre annuel d'infections à l'ensemble des bactéries multirésistantes (BMR) tous sites infectieux confondus à environ 158 000 cas.<sup>3</sup>

Les infections à *E. coli* et *K. pneumoniae* résistants aux C3G représentent respectivement 32 % et 10 % de ces infections à BMR. Les infections à *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes quant à elles représentent 0,4 % des infections à BMR. Il est important d'identifier le mécanisme de résistance aux carbapénèmes sous-jacent car une infection invasive due à une entérobactérie productrice de carbapénémases a un moins bon pronostic qu'une infection due une souche résistante aux carbapénèmes par un autre mécanisme.<sup>4</sup> De plus, avec l'arrivée de nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase, telle que l'avibactam capable d'inhiber les enzymes

de type KPC et OXA-48 mais pas NDM, l'identification des gènes responsables de la résistance aux carbapénèmes devient primordiale pour initier le bon traitement.

### RÉFÉRENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm : ECDC ; 2014.
2. Santé publique France. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015. Publié le 15/12/2015. <http://bit.ly/2k2q9Qd>
3. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR rapport, juin 2015. <http://bit.ly/2ccAQNT>
4. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the Outcomes of Patients with Carbapenemase-Producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. Clin Infect Dis 2017 ;64 :257-64.

### Résistance plasmidique

En novembre 2015 a été rapporté pour la première fois l'émergence d'une résistance plasmidique à la colistine, nommé MCR-1 (*plasmid-mediated colistin resistance*).<sup>15</sup> La protéine MCR-1 fait partie de la famille des phosphoéthanolamine transférases dont l'expression chez *E. coli* et *K. pneumoniae* aboutit à l'addition de phosphoéthanolamine sur le lipide A, entraînant une diminution de la charge négative du lipopolysaccharide et donc une diminution de sensibilité aux polymyxines. Les niveaux de résistance aux polymyxines conférés par MCR-1 sont relativement faibles avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) à la colistine comprises entre 2 mg/L et 8 mg/L.

Depuis cette première description, un nombre important de rapports a fait état de la présence de ce gène dans un grand nombre de pays. Au 1<sup>er</sup> août 2016, près de 1 500 souches d'entérobactéries productrices de MCR-1 ont été décrites sur l'ensemble du globe, mais principalement en Asie (43,4 % des souches) et en Europe (49,0 % des souches).<sup>33</sup> Dans la vaste majorité des cas (93,8 %), les souches positives pour *mcr-1* appartiennent à l'espèce *E. coli*.

Par ailleurs, nous assistons clairement à une dissémination du gène *mcr-1* dans le monde animal et plus particulièrement chez les animaux d'élevage. On trouve notamment une prévalence de 21 % chez des souches d'*E. coli* productrices d'une BLSE isolées chez des veaux en France entre 2014 et 2015.<sup>34</sup> Pour le moment, la prévalence de ces souches *mcr-1* positives isolées chez l'homme reste faible. Une étude rapporte ainsi une prévalence de 1,4 % (13/902) et de 0,7 % (3/420) en Chine parmi les souches clinique d'*E. coli* et *K. pneumoniae*, respectivement.<sup>15</sup>


MCR-1 peut être retrouvé parmi des souches d'*E. coli* produisant une simple pénicillinase mais le problème de la résistance à la colistine se pose plus particulièrement pour les souches productrices de BLSE et plus encore pour les souches productrices de carbapénémases. Malheureusement, les souches d'*E. coli* productrices de MCR-1 sont majoritairement également productrices de BLSE de type CTX-M-15,<sup>35-37</sup> et/ou d'une céphalosporinase acquise (CMY-2 ou DHA-1).<sup>38, 39</sup> Quelques souches d'*E. coli* productrices à la fois d'une carbapénémase et de MCR-1 ont été décrites de façon sporadique.<sup>40, 41</sup>



# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

## PEU DE SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LE MOMENT

L'accumulation des gènes codant des résistances acquises à différentes familles d'antibiotiques (bêta-lactamines, aminoglycosides, quinolones, sulfamides, triméthoprime, polymyxines, etc.) ne laisse que peu de solutions théra-

peutiques. Pour le moment, seule une stratégie d'identification des patients porteurs de bactéries multirésistantes ou de bactéries hautement résistantes émergentes ainsi que des mesures d'isolement permettent le contrôle de la diffusion de ces souches multirésistantes, en attendant l'arrivée sur le marché de nouveaux antibiotiques. 

## RÉSUMÉ BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES ET NOUVELLES ÉMERGENCES DE RÉSISTANCE CHEZ LES ENTÉROBACTÉRIES

L'émergence des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu depuis le début des années 1990 a favorisé la consommation d'antibiotiques à très large spectre comme les carbapénèmes. Malheureusement, leur utilisation semble de plus en plus compromise avec l'émergence de bactéries devenues résistantes aux carbapénèmes, notamment par production de carbapénémases. Les entérobactéries productrices de carbapénémase sont essentiellement retrouvées en portage digestif, mais le nombre d'infections induites par ces germes extrêmement résistants en France et dans le monde ne cesse d'augmenter. Ainsi, pour traiter les patients infectés par

ces entérobactéries productrices de carbapénémase, on assiste à un regain d'intérêt pour des anciennes molécules comme la témocilline, la tigécycline, ou encore les polymyxines. Les aminosides, lorsqu'ils sont sensibles, font également partie des options thérapeutiques. Cependant, en plus d'un risque de toxicité souvent non négligeable chez l'homme, nous observons également l'émergence de la résistance à ces antibiotiques de dernier recours qui constituaient le dernier rempart contre la pan-résistance.

## SUMMARY MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA AND EMERGING ANTIBIOTIC RESISTANCE TRAITS

Since the 1990s, the dissemination of extended spectrum  $\beta$ -lacta-

mase producing *Enterobacteriaceae* that are resistant to a wide variety of common antimicrobials is serious global health concern. Carbapenems have rapidly become the treatment of choice of severe infections due to ESBL-producing *Enterobacteriaceae*, but carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* have been increasingly reported in France and worldwide. These bacteria are mainly found in fecal carriage but the number of clinically-relevant infections is increasing. In that context, we observe a renewed interest for old drugs like temocillin, tigecyclin or polymyxins. When susceptible, aminoglycosides are also often used to treat infections due to multiresistant bacteria. Unfortunately, in addition to significant risks of toxicity, the use of these last resort drugs can be compromised due to the emergence of new mechanisms of resistance.

## RÉFÉRENCES

- Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs): characterization, epidemiology and detection. *Crit Rev Microbiol* 2004;30:25-32.
- Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;59:165-74.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159-66.
- Birgy A, Levy C, Bidet P, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* ST131 versus non-ST131: evolution and risk factors of carriage among French children in the community between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2949-56.
- Nicolas-Chanoine MH, Jarlier V. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 1:111-6.
- Mathers AJ, Peirano G, Pitout JDD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:565-91.
- Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012;18:263-72.
- Arpin C, Noury P, Boraud D, et al. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to colistin in a French community patient without history of foreign travel. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3432-4.
- Zurfluh K, Nüesch-Inderbinen MT, Poirel L, Nordmann P, Hächler H, Stephan R. Emergence of *Escherichia coli* producing OXA-48  $\beta$ -lactamase in the community in Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015;4:9.
- Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:821-30.
- Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat* 2012;15:133-48.
- Hayakawa K, Marchaim D, Divine GW, et al. Growing prevalence of *Providencia stuartii* associated with the increased usage of colistin at a tertiary health care center. *Int J Infect Dis* 2012;16:e646-8.
- Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H, et al. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a University Hospital in Greece: ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin. *Chemotherapy* 2010;56:448-52.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Antimicrob Resist Chemother* 2014;5:643.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161-8.
- Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Trend of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in France from 2012 to 2014. *Euro Surveill* 2016 (manuscript accepted).
- Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18(31): pii:20549
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8.
- Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:355-62.
- Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Carbapénémases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? *Pathol Biol* 2010;58:39-45.
- Cuzon G, Naas T, Truong H, et al. Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produce  $\beta$ -Lactamase bla KPC-2 Gene1. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1349-56.
- Gallmand M, Coarvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2565-71.
- Bogaerts P, Gallmand M, Bauraing C, et al. Emergence of ArmA and RmtB aminoglycoside resistance 16S rRNA methylases in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:459-64.
- Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:48-53.
- Bercot B, Poirel L, Nordmann P. Plasmid-mediated 16S rRNA methylases among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4526-7.
- Bercot B, Poirel L, Ozdamar M, Hakko E, Turkoglu S, Nordmann P. Low prevalence of 16S methylases among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing



# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

- Enterobacteriaceae from a Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:797-8.
27. Galani I, Souli M, Panagea T, Poulakou G, Kanellakopoulou K, Giamarellou H. Prevalence of 16S rRNA methylase genes in Enterobacteriaceae isolates from a Greek University Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E52-4.
28. Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, et al. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 to December 2014. *BMC Infect Dis* 2015;15:244.
29. Hancock RE. Peptide antibiotics. *Lancet* 1997;349:418-22.
30. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an "old" class of antibiotics. *Future Microbiol* 2013;8:711-24.
31. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83:183-6.
32. Cannatelli A, Giani T, D'Andrea MM, et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in kpc-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5696-703.
33. Dortet L, Bonnin R, Jousset A, Gauthier L, Naas T. Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! *J Anti-Infect* 2016 (in press).
34. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, et al. Co-occurrence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *Lancet Infect Dis* 2016;16:281-2.
35. Arcilla MS, van Hattem JM, Matamoros S, et al. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 2016;16:147-9.
36. Falgenhauer L, Waezsada SE, Gwozdziński K, et al. Chromosomal Locations of mcr-1 and bla CTX-M-15 in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* ST410. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1689-91.
37. McGann P, Snesrud E, Maybank R, et al. *Escherichia coli* harboring mcr-1 and bla CTX-M on a novel IncF plasmid: first report of mcr-1 in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4420-1.
38. Doumith M, Godbole G, Ashton P, et al. Detection of the plasmid-mediated mcr-1 gene conferring colistin resistance in human and food isolates of *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2300-5.
39. Perrin-Guyomard A, Bruneau M, Houée P, et al. Prevalence of mcr-1 in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014. *Euro Surveill* 2016;21(6). <http://bit.ly/1V83UBV>
40. Delgado-Blas JF, Ovejero CM, Abadía-Patiño L, González-Zorn B. Coexistence of mcr-1 and bla NDM-1 in *Escherichia coli* from Venezuela: TABLE 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6356-8.
41. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, et al. Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis* 2016;16:282-3.

## Le bon usage des antibiotiques en réponse aux défis des résistances bactériennes

# Un bien précieux à préserver dans une optique de développement durable

**L**es antibiotiques continuent de rendre d'immenses services, en permettant des traitements et actes chirurgicaux impossibles à réaliser sans leur apport. Mais leur âge d'or est révolu, par la conjonction de l'expansion des résistances et de la pénurie de nouvelles molécules ou classes thérapeutiques, faisant percevoir le caractère fragile des avancées qu'ils ont permis. À ce titre, les antibiotiques doivent être considérés par tous, prescripteurs comme patients, comme un bien précieux aux ressources limitées et qu'il faut préserver dans une optique de développement durable. Cependant, l'étendue de la résistance et de son impact reste peu perceptible par la majorité des médecins qui, en dehors de contextes particuliers comme certains services de réanimation, de chirurgie lourde ou de maladies infectieuses, ne sont que rare-

ment confrontés dans leur pratique à la prise en charge d'un patient infecté par une bactérie multirésistante de traitement complexe. Il est pourtant essentiel que chaque prescripteur et utilisateur se sente concerné par cette question, tant il est vrai que l'exposition aux antibiotiques d'un individu peut affecter la communauté (un service, un hôpital, une région et au-delà), phénomène qui n'est partagé par aucune des autres classes thérapeutiques et justifie son classement « à part ».

### À l'hôpital : des prescriptions inappropriées dans 30 à 50 % des cas

À l'hôpital, 15 à 25 % des patients reçoivent un traitement antibiotique selon le secteur d'hospitalisation.<sup>1</sup> En milieu ambulatoire, la France se distingue >>>

**CHRISTIAN  
BRUN-BUISSON**  
Université Paris-  
Est-Créteil, groupe  
hospitalier  
Henri-Mondor,  
Créteil, France  
[christian.brun-  
buisson@aphp.fr](mailto:christian.brun-buisson@aphp.fr)

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

C. Brun-Buisson déclare avoir un lien d'intérêts en raison de sa fonction de délégué à l'antibiorésistance au ministère des Affaires sociales et de la Santé.

parmi les plus forts consommateurs en Europe, avec des niveaux de consommation 2 à 3 fois plus élevés que les Pays-Bas ou les pays scandinaves, les plus « vertueux ».<sup>2</sup> La disparité est moins forte dans le secteur hospitalier (v. figure). Les audits de pratiques régulièrement effectués en milieu hospitalier montrent qu'environ 30 % à 50 % des prescriptions sont inappropriées.<sup>3</sup> Il existe cependant une relation directe entre le degré d'exposition aux antibiotiques de la population et le niveau de résistance, en particulier pour certains couples antibiotiques-bactéries, et les pays les plus « vertueux » en matière de consommation sont également ceux où la prévalence de la résistance est la plus faible.<sup>1, 4</sup> Les plus gros consommateurs sont aussi souvent ceux où la transmission croisée des bactéries résistantes joue un rôle amplificateur important dans l'accroissement des taux de prévalence de la résistance. Il existe donc une interrelation complexe entre adéquation des mesures d'hygiène, utilisation des antibiotiques et prévalence de la résistance.

## La prescription doit être prudente et raisonnée

Parallèlement au soutien à la recherche et au développement de nouvelles molécules, voire d'alternatives aux antibiotiques, la prescription d'antibiotiques se doit donc d'être prudente et raisonnée, afin d'éviter l'exposition inutile, trop prolongée, trop large aux antibiotiques, en adaptant le traitement à chaque cas

particulier afin d'optimiser leur utilisation en réduisant autant que possible les risques écologiques inévitables.

Il s'agit donc de prescrire les antibiotiques à bon escient, aux seuls malades qui peuvent en bénéficier et de manière aussi ciblée que possible, aux doses appropriées au patient et à l'infection traitée, et pour la durée minimale efficace.

## Un traitement empirique ne dispense pas de prélèvements microbiologiques

Dans la pratique, de nombreux malades sont traités de manière empirique pour une infection suspectée, et la pertinence du traitement ou son maintien est insuffisamment discutée ou réévaluée.

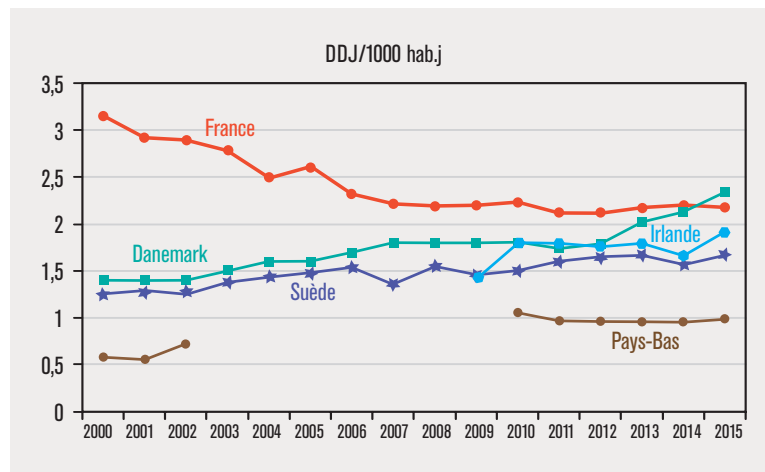
La première mesure importante est de se donner les moyens de savoir ce que l'on traite afin de pouvoir cibler le traitement au mieux, d'emblée ou secondairement. Si les traitements empiriques, souvent à large spectre, sont parfaitement justifiés devant des infections graves menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (états septiques graves, infections neuroméningées, pneumonies extensives, dermo-hypodermes nécrosantes...), cette stratégie ne dispense pas de réaliser les prélèvements à visée microbiologique (hémocultures et prélèvements locaux) qui permettront secondairement de l'ajuster au mieux. L'obtention de ces prélèvements est essentielle avant de débiter le traitement, sans retarder sa mise en route.

Dans la plupart des infections, notamment en milieu hospitalier où l'accès aux prélèvements est aisé, il est possible de prendre le temps de la réflexion et de l'obtention des premiers résultats microbiologiques avant de débiter le traitement, qui sera ainsi orienté par ces résultats. C'est en particulier le cas de nombreuses infections urinaires ou cutanées.

## Des progrès prochains pour réduire l'incertitude

Des progrès sensibles et permettant d'améliorer et de mieux cibler les traitements initiaux sont attendus des avancées en matière de diagnostic moléculaire des infections.<sup>5</sup> Les panels de *polymerase chain reaction* (PCR) adaptés aux situations syndromiques (par exemple, infection respiratoire basse ou neuroméningée) devraient permettre prochainement de réduire l'incertitude diagnostique qui pousse à « prescrire large » afin de couvrir l'ensemble des probabilités. Un diagnostic moléculaire précis, indiquant une cause particulière et éliminant les autres, permettrait de cibler d'emblée le traitement en réduisant le nombre de molécules et/ou leur spectre d'activité.

De même, ces techniques permettent déjà de savoir rapidement si un malade est porteur d'une bactérie particulièrement résistante (bactéries multi- [BMR] ou hautement [BHR] résistantes), du moins pour certaines d'entre elles, ce qui oriente vers la prise en compte d'une possible infection à BMR dans le choix thérapeutique.



**Figure.** Consommation globale d'antibiotiques dans le secteur hospitalier.

Évolution comparée de la consommation hospitalière, exprimée en doses définies journalières (DDJ) et rapportées à la population (pour 1 000 habitants/j), en France (orange) et dans quelques pays européens : le Danemark (vert), la Suède (violet), l'Irlande (bleu) et les Pays-Bas (marron). Source : ECDC. Les données manquent pour certaines années pour l'Irlande et les Pays-Bas. La consommation en France a sensiblement baissé au début des années 2000, probablement du fait des campagnes de sensibilisation, et s'est stabilisée en se rapprochant progressivement de la moyenne européenne ; elle reste cependant très au-dessus de celle de la Suède et des Pays-Bas.

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

## La relation entre portage de BMR et infection n'est cependant pas simple

On sait par exemple que 6 % de la population normale héberge de façon croissante dans le tube digestif des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE).<sup>6</sup> Pour autant, une infection urinaire chez un porteur d'entérobactéries BLSE n'est pas systématiquement due à cette bactérie. Des facteurs environnementaux, ou la prise préalable d'antibiotiques feront que la population d'entérobactéries BLSE deviendra importante relativement aux autres espèces, et sera plus souvent responsable d'infections.<sup>7</sup> De même, les nombreux patients colonisés par des entérobactéries BSLE hospitalisés en réanimation ou en chirurgie n'auront pas nécessairement une infection à ces bactéries qui justifierait un traitement empirique par carbapénème : les plus à risque d'infection sont ceux porteurs de *Klebsiella* ou d'*Enterobacter* BLSE plutôt que d'*E. coli*, ceux ayant reçu préalablement des antibiotiques inactifs sur les entérobactéries BLSE et/ou ayant déjà eu une infection acquise au cours du séjour.<sup>8</sup>

## Tenir compte des modifications de la prévalence des différents germes

La prévalence des germes résistants dans l'environnement hospitalier immédiat est un facteur important à considérer dans le choix initial, à côté de l'exposition préalable aux antibiotiques. L'expansion actuelle globale des résistances chez les bacilles à Gram négatif (entérobactéries BLSE, carbapénémases) va de pair avec une baisse globale ou une maîtrise de la prévalence des résistances chez les bactéries à Gram positif, notamment des staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) [v. tableau et p.211]. Ainsi, il était encore habituel il y a une quinzaine d'années de prescrire empiriquement un traitement à visée anti-SARM lorsque la prévalence des SARM se situait autour de 30 % en France, et autour de 50 % dans les services à haut risque. Actuellement, cette prévalence a baissé de moitié,<sup>9</sup> et les infections à SARM sont devenues rares, hormis chez les anciens porteurs connus. À moins d'une situation locale particulière (épidémie), ou que le patient soit un porteur connu, un traitement empirique anti-SARM n'est généralement plus justifié devant une pneumonie ou une bactériémie acquise en milieu hospitalier.

## Distinguer colonisation et infection

La recherche d'un diagnostic microbiologique peut conduire à un écueil qu'il faut savoir éviter. En effet, les nombreux prélèvements à visée microbiologique effectués en milieu hospitalier peuvent conduire à prélever fréquemment des sites d'accès facile, en milieu ouvert, tels que les plaies chirurgicales, les escarres, les urines chez un malade sondé, etc. Ces prélèvements sont très souvent positifs en culture, reflétant la flore de colonisation secondaire chez les malades hospitalisés, elle-même fréquemment composée d'espèces

« hospitalières » (klebsielles, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, entérocoques...) sélectionnées par l'exposition aux antibiotiques et auxquels ils sont plus ou moins résistants. Si ces prélèvements ont un intérêt épidémiologique potentiel, ou s'ils sont faits dans le but du dépistage du portage de BMR, ils ne doivent pas inciter à un traitement ni à les prendre en compte lors d'une décision thérapeutique pour le traitement d'une nouvelle infection, à moins que celle-ci n'intéresse le même site. La distinction entre colonisation et infection est en effet essentielle. Trop de malades reçoivent un traitement inutile pour une colonisation des voies urinaires au décours d'un sondage, en l'absence de signes cliniques d'infection. Il faut également rappeler qu'il n'existe pas de stratégie thérapeutique médicamenteuse préventive devant une colonisation à un germe plus ou moins résistant, dans l'espoir d'éviter une infection ultérieure. Une telle stratégie est vouée à l'échec, conduisant inéluctablement à la sélection de germes encore plus résistants. Les seules stratégies d'efficacité reconnue dans ce domaine sont la décontamination nasale (par la mupirocine locale) et éventuellement cutanée (par la chlorhexidine) des porteurs de SARM.

## Réévaluer le traitement après 48 à 72 heures

La réévaluation du traitement après 48 à 72 heures, temps généralement nécessaire à l'obtention des résultats microbiologiques complets et permettant d'observer l'évolution initiale sous traitement, est un élément essentiel de la stratégie d'épargne des antibiotiques. C'est d'ailleurs devenu un élément d'investigation obligatoire lors des visites de certification des établissements. Cette réévaluation permet :

- de reconsidérer la pertinence d'un traitement antibiotique débuté empiriquement 2 ou 3 jours auparavant, alors que des éléments diagnostiques supplémentaires sont généralement disponibles, qui parfois conduisent à un diagnostic alternatif à une infection bactérienne ;
- d'adapter le traitement s'il reste justifié (rétrécissement du spectre, substitution d'une bithérapie par une monothérapie, passage de la voie parentérale à la voie orale, adaptation des posologies) ;
- de prévoir les éléments de surveillance et de durée, en définissant des critères d'arrêt du traitement.

Une mention particulière doit être faite des associations d'antibiotiques, souvent utilisées en France en traitement empirique, et parfois poursuivies une fois l'infection documentée. Outre le fait qu'elles accroissent les risques de toxicité, notamment rénale avec les aminosides,<sup>10</sup> il faut rappeler ici qu'en dehors de permettre de « couvrir » une éventuelle résistance dans des situations à risque il n'y a que très peu d'indications reconnues des associations de type bêtalactamine-aminoside en dehors de certaines endocardites (à staphylocoque sur matériel, ou à entérocoque), et des infections systémiques à *Listeria monocytogenes*. Dans l'immense majorité des cas, une association initialement >>>

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

ÉVOLUTION DE LA PROPORTION DE SOUCHES RÉSISTANTES À LA MÉTICILLINE CHEZ LES STAPHYLOCOQUES DORÉS (SARM) ET DE SOUCHES RÉSISTANTES AUX CÉPHALOSPORINES DE 3<sup>E</sup> GÉNÉRATION PARMI LES ESCHERICHIA COLI (E. COLI C3-R) ET LES KLEBSIELLA PNEUMONIAE (K. PNEUMONIAE C3-R), EN FRANCE ET DANS DIVERS PAYS EUROPÉENS, ENTRE 2005 ET 2014.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>SARM (%)</b>										
France	27	27	26	24	23	22	20	19	17,1	17,4
Espagne	27	25	25	27	26	25	22	24,2	22,6	22,1
Irlande	42	42	38	33	27	24	24	22,6	19,9	19,4
Allemagne	21	20	16	19	18	21	16	15,4	12,8	12,9
Danemark	2	2	0,8	2	2	1	1	1,3	1,7	2,5
Suède	1	0,8	0,7	0,8	1	0,8	0,8	7	1	1
Pays-Bas	0,8	1	1	0,8	0,8	1	1	1,3	1,2	1
<b>E. coli C3-R (%)</b>										
France	1	2	2	4	7	7	8	10	9,5	9,9
Espagne	8	7	7	9	11	12	12	13,5	13,3	12,3
Irlande	4	4	5	6	6	8	9	9,2	10,6	10,7
Allemagne	2	4	8	5	8	8	8	8,8	10,7	10,5
Danemark	1	2	3	4	6	8	8	7,9	8,1	7
Suède	1	2	2	2	3	3	4	4,5	5,2	5,6
Pays-Bas	2	3	4	5	4	5	6	6	5,8	5,7
<b>K. pneumoniae C3-R (%)</b>										
France	4	6	10	15	19	18	25	22,6	28	29,6
Espagne	7	9	10	12	11	10	13	16,7	19,8	18
Irlande	7	9	8	11	11	8	8	9,5	19,3	11,6
Allemagne	7	14	6	11	13	13	13	13	16,1	12,7
Danemark	0	4	10	9	11	11	11	10,5	11,5	7,6
Suède	1	1	1	2	2	2	2	2,6	3,6	4,5
Pays-Bas	4	4	7	8	6	7	8	6,7	7,5	5,5

**Tableau.** Source : ECDC, EARS-Net. D'après la réf. 4. Si la proportion de SARM a sensiblement baissé dans tous les pays, et si celle des *E. coli* C3-R diffère relativement peu entre les pays, la proportion de *K. pneumoniae* C3-R a augmenté de manière très inquiétante en France.

prescrite dans la crainte d'une résistance à l'un de ses partenaires peut être interrompue dès les données microbiologiques obtenues, et remplacée par une monothérapie adaptée.

L'adaptation des modalités d'administration et des posologies est également un moyen important de lutter contre l'émergence ou la sélection de résistance. L'exposition de bactéries à des concentrations subinhi-

bitrices est un des moyens utilisés au laboratoire pour sélectionner des souches résistantes. Il en est de même chez l'homme, et il faut prêter une attention particulière aux malades susceptibles d'avoir des modifications de la pharmacocinétique des antibiotiques, par exemple lors de variations de taux de protéines plasmatiques, de modifications du volume de distribution, ainsi qu'aux variations de capacités d'élimination des antibiotiques.



# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

L'accent a été récemment mis sur les concentrations insuffisantes d'antibiotiques observées chez les malades ayant un état septique grave et une augmentation de clairance rénale associée à ces différents facteurs.<sup>11</sup> La prise en compte de ces éléments conduit à utiliser des doses de charge, et des doses quotidiennes plus élevées ; des administrations prolongées, voire continues sont également recommandées pour certains antibiotiques dont l'activité est liée à la durée de la période entre deux administrations où la concentration de l'antibiotique reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe ciblé par le traitement.<sup>11</sup> Les dosages d'antibiotiques, de plus en plus facilement accessibles, permettent de s'assurer de l'atteinte des objectifs attendus en matière de pharmacodynamie.

## Réévaluer le traitement entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour et réduire sa durée

Utiliser les antibiotiques à doses suffisantes, mais de manière brève, est aussi un moyen de réduire l'exposition globale de la population. Les durées de traitement sont souvent trop prolongées, reflétant des habitudes anciennes, ou une simple reconduction automatique de prescription. Ces durées ont été adoptées de manière généralement empirique, en l'absence d'études permettant de fixer une durée, à quelques exceptions près. Cependant, les travaux récents tendent à montrer l'équivalence de traitements raccourcis pour de nombreuses infections par rapport à des traitements classiquement de 10 à 15 jours. Il est par exemple établi que le traitement par une bêta-lactamine d'une pyélonéphrite non compliquée ne doit pas excéder 10 jours, et sa durée peut être ramenée à 7 jours en cas d'utilisation d'une fluoroquinolone.<sup>12</sup> D'une manière générale, la plupart des infections courantes peuvent être traitées efficacement par un traitement n'excédant pas 7 jours. Cela est notamment vrai pour les infections respiratoires basses, qu'il s'agisse de pneumonies communautaires ou acquises à l'hôpital. Les infections intra-abdominales ayant bénéficié d'un traitement chirurgical adéquat peuvent même n'être traitées que 3 à 5 jours, voire moins dans certains cas.<sup>13</sup> Il est ainsi essentiel qu'une réévaluation du traitement ait lieu entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour du traitement, date à laquelle il peut généralement y être mis fin. Les exceptions notables sont connues : bactériémies à staphylocoque doré (traitement de 14 jours minimum), prostatites, endocardites, infections ostéo-articulaires, infections sur matériel étranger persistant. L'évolution clinique sous traitement doit bien entendu être prise en compte, en sachant que les signes inflammatoires ou radiologiques peuvent persister plus longtemps que l'infection elle-même. En cas de doute sur la possibilité d'arrêter un traitement antibiotique précocement, en particulier lors d'infections pour lesquelles les contrôles microbiologiques ne sont pas accessibles, il est possible de s'aider de la mesure de biomarqueurs sériques, tels que la protéine

C-réactive ou plutôt de la procalcitonine, dont l'évolution suit celle de l'infection.<sup>14</sup> Cette approche permet de réduire la durée des traitements antibiotiques, y compris dans les infections graves, mais a l'inconvénient d'être coûteuse du fait de la nécessité de prélèvements répétés afin d'observer l'évolution des taux du biomarqueur.

Il faut également rappeler ici que les antibiothérapies prophylactiques chirurgicales se doivent d'être brèves, encadrant le geste chirurgical sans être prolongées au-delà de celui-ci. Le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) a d'ailleurs fixé des objectifs de limitation des durées de traitement comme de la prophylaxie périopératoire.<sup>15</sup>

## Un recours : l'équipe mobile d'infectiologie

Les équipes mobiles d'infectiologie qui se généralisent dans les hôpitaux en France fournissent avis et conseils en matière d'antibiothérapie. Leur apport est essentiel, à mesure que l'hyperspécialisation des médecins hospitaliers progresse et les éloigne de la pratique généraliste, où l'antibiothérapie tient une place importante. Le médecin non spécialiste ne doit pas hésiter à demander conseil à cette équipe, dont un des rôles est de veiller au bon usage des antibiotiques,<sup>16</sup> en particulier de ceux qui figurent parmi les antibiotiques dits « critiques » parce que considérés comme étant les plus générateurs de résistance.<sup>17</sup> Par ailleurs, le développement en cours des centres régionaux d'appui et de conseil en antibiothérapie, avec le soutien des nouveaux centres d'appui et de prévention des infections associées aux soins (CPIAS) offre la possibilité d'une aide à tout médecin confronté à une situation complexe.

## UN NIVEAU DE PRESCRIPTION ENCORE TROP ÉLEVÉ

Les règles de bon usage des antibiotiques sont rappelées dans de nombreuses recommandations nationales ou internationales.<sup>18</sup> De plus en plus, elles s'orientent vers le moindre usage (« *less is more* »), dans une optique de préservation de leur efficacité et de réduction de leur impact écologique. Cet objectif de moindre usage est essentiel à atteindre en France, en ville comme à l'hôpital, où les progrès de l'hygiène hospitalière ont permis d'obtenir des résultats tangibles, mais qui restent à consolider, notamment pour ce qui est de la diffusion intrahospitalière des klebsielles BLSE (v. [tableau](#)). Si le niveau de consommation hospitalière d'antibiotiques en France se rapproche de la moyenne européenne, il reste des progrès à faire, et ce niveau reste encore beaucoup trop élevé en médecine ambulatoire par rapport à celle de nos voisins européens. Tous les prescripteurs doivent se sentir concernés par ce risque émergent. ➤

# INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN MILIEU HOSPITALIER

## RÉSUMÉ LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN RÉPONSE AUX DÉFIS DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES

Le bon usage des antibiotiques et l'hygiène hospitalière sont les deux piliers complémentaires et indispensables à la lutte contre l'antibiorésistance. Les éléments du bon usage en milieu hospitalier comprennent : 1) la définition aussi précise que possible de l'infection à traiter à l'aide de prélèvements microbiologiques adéquats préalables au traitement, et l'abstention de traitement des colonisations ; 2) la réévaluation des traitements à 48-72 heures permettant une désescalade, et en portant attention aux éléments de pharmacocinétique/pharmacodynamie ; 3)

la réévaluation entre le 5<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour, et la réduction des durées de traitement au minimum nécessaire. Les données épidémiologiques locales sont à prendre en compte, notamment dans les services à risque. Les équipes mobiles d'infectiologie et les référents antibiotiques fournissent une aide précieuse en milieu hospitalier et contribuent au meilleur usage des antibiotiques, notamment des antibiotiques dits « critiques ».

## SUMMARY PRUDENT ANTIBIOTIC USE IN RESPONSE TO THE ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHALLENGES

Appropriate antimicrobial use and hospital infection control are the two pillars on which control of antimicrobial resis-

tance relies. Components of prudent antimicrobial prescribing in the hospital setting include : 1) an accurate microbiological diagnosis of the infection treated using appropriate microbiological samplings before initiating therapy, while avoiding treatment of patients only colonised ; 2) reappraisal of therapy at 48 to 72 h, considering de-escalation and considering PK/PD parameters; 3) reappraisal of therapy in between the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> day, giving consideration to shortening the duration of therapy to the minimum effective length. Local epidemiology is also important to consider, especially in high-risk units. Antimicrobial stewardship teams have an important role to play in the overall fight against antimicrobial resistance in hospitals, notably regarding good prescribing of "critically important" antibiotics.

## RÉFÉRENCES

1. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013. <http://bit.ly/2j4450>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. <http://bit.ly/2j47klx>
3. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4):CD003543.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
5. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. Clin Infect Dis 2015;61:1071-80.
6. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. J Antimicrob Chemother 2013;68:562-8.
7. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:4512-7.
8. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. Intensive Care Med 2012;38:1769-78.
9. Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2014. Saint-Maurice : Santé publique France, 2016.
10. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Br Med J 2004;328:668.
11. Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. Curr Opin Infect Dis 2015;28:497-504.
12. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52:e103-e120.
13. Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. ; le groupe de travail Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF), Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF), Association française de chirurgie (AFC), Société française de chirurgie digestive (SFCd). Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Reanim 2015;1:75-99.
14. Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. Ann Intensive Care 2013;3:21.
15. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et du Droit des femmes. Instruction n° DGOS/PF2/DGS/R11/DGCS/2015/202 du 15 juin 2015 relative au programme national de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015. <http://bit.ly/2jo5aUW>
16. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016;62:e51-77.
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des antibiotiques critiques. Actualisation 2015. <http://bit.ly/1oraGsb>

**Histoire de la médecine.** En 1916, en pleine bataille de la Somme et son effroyable hécatombe, trois médecins remarquent que deux soldats se plaignent de troubles moteurs progressifs des membres inférieurs.

## HISTOIRE DU syndrome de Guillain-Barré

JACQUES PHILIPPON  
Académie nationale  
de médecine,  
Paris, France.  
philippin.jacques  
@wanadoo.fr

Il y a 100 ans, en octobre 1916, était présentée à la Société de neurologie une courte communication intitulée *Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminorachie du LCR sans réaction cellulaire* (v. encadré p. 228). Sa publication fut d'autant plus remarquable que ses auteurs, médecins aux Armées, étaient en charge de pathologies multiples, y compris neurologiques. On se trouvait par ailleurs dans une phase particulièrement meurtrière de la Première Guerre mondiale (l'offensive de la Somme avait débuté en juillet). Pour individualiser deux patients isolés dans un cadre spécifique, il fallait faire appel à un sens de l'observation impressionnant et à un examen clinique particulièrement rigoureux.

La publication avait trois signataires. Georges Guillain (fig. 1), responsable du centre neurologique de la VI<sup>e</sup> armée, avait déjà accompli une carrière brillante : ancien chef de clinique de Pierre Marie, il était devenu médecin des Hôpitaux à 30 ans en 1906, puis professeur agrégé quatre ans plus tard. Jean-Alexandre Barré (fig. 2), après son internat auprès de Babinski, allait poursuivre une carrière hospitalo-universitaire, devenant professeur de neurologie à Strasbourg à la fin de la guerre. Quant à André Strohl, il fut nommé uniquement dans la publication originale et non cité par la suite ; cela est probablement lié à l'orientation ultérieure de ses activités tournées non pas vers la clinique mais vers la physique médicale. Il est en effet devenu professeur de cette discipline en 1925. Seuls les hasards de la guerre les avaient réunis au centre neurologique de la VI<sup>e</sup> armée.

Une question cependant peut être soulevée : le syndrome clinique décrit en 1916 est-il complètement nouveau ou avait-il été observé auparavant ? Les signes



Figure 1. Georges Guillain.

neurologiques décrits lors de l'observation d'une « *paralysie ascendante aiguë* » en 1859 (fig. 3) par Octave Landry chez un patient de 43 ans paraissent assez similaires : « *La sensibilité et la motricité peuvent également être compromises. Cependant, les troubles fonctionnels portent surtout sur le mouvement et sont alors caractérisés par la diminution graduelle de la force musculaire, avec flaccidité des membres sans tremblement, sans contracture, sans convulsion... Le début des accidents paralytiques peut être précédé d'un sentiment de faiblesse et de crampes abdominales passagères* ».

Si cette première observation se terminait par la mort du

patient, Landry put rassembler secondairement huit autres cas, à évolution favorable, avec une régression descendante des signes neurologiques.<sup>1</sup> Aucune conclusion pathogénique ne put cependant être tirée de ces observations, d'autant que les données anatomiques ne portaient pas sur les nerfs périphériques. Par ailleurs, Landry ne put poursuivre ses recherches, victime à 39 ans du choléra contracté en soignant les malades atteints par l'épidémie de 1865.

L'origine « *névritique* » de la maladie fut évoquée vraisemblablement pour la première fois en 1869 par Louis Duménil, chirurgien à Rouen, rapportant quatre cas de paralysie ascendante régressive qu'il rattacha à une atrophie des nerfs périphériques. Il fut le premier à réaliser l'exploration électrique des nerfs, utilisant l'appareil de Duchenne de Boulogne et à signaler la possible extension à une grande partie du système nerveux périphérique.

Si l'originalité de l'observation de Landry a été partiellement méconnue, il faut cependant remarquer que dans sa thèse de doctorat en 1879 (*Recherches sur les*

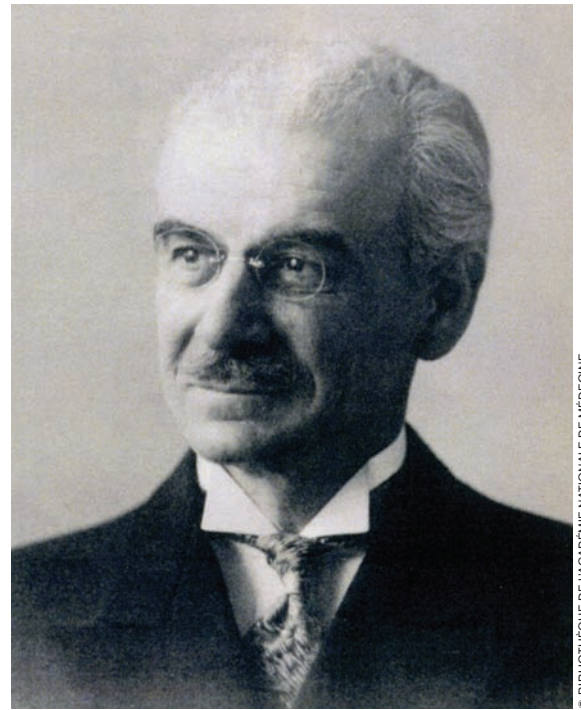
lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aiguë), Jules Dejerine souligna tout l'intérêt de la description de cette curieuse paralysie ascendante généralement régressive. Notons également, car à l'origine d'une polémique transitoire, l'individualisation par William Osler en 1892 d'une « paralysie aiguë fébrile », marquée par une différence fondamentale avec le syndrome décrit par Guillain, celui de l'existence d'emblée d'un état fébrile important.

Il est évident par conséquent que le tableau clinique décrit par Guillain, Barré et Strohl<sup>2</sup> représentait une entité tout à fait originale telle qu'elle fut présentée en 1916 : « Nous attirons l'attention, dans la présente note, sur un syndrome clinique que nous avons observé chez deux malades, syndrome caractérisé par des troubles moteurs, l'abolition des réflexes tendineux avec conservation des réflexes cutanés, des paresthésies avec troubles légers de la sensibilité objective, des douleurs à la pression des masses musculaires, des modifications peu accentuées des réactions électriques des nerfs et des muscles, de l'hyperalbuminose très notable du liquide céphalo-rachidien avec absence de réaction cytologique (dissociation albumino-cytologique). L'analyse détaillée des courbes myographiques révèle une disparition complète de la partie réflexe ou une diminution d'amplitude avec une grande lenteur, témoignant de l'altération profonde des conducteurs nerveux ; mais la secousse musculaire nous paraît également modifiée, diminuée de hauteur et ralentie... La pathogénie du syndrome de radiculonévrite observé chez nos malades n'a pu être précisée. Une infection ou une intoxication doivent sans doute être invoquées, mais nous n'avons pu les déceler. »

Cependant, l'importance de cette courte communication ne fut pas reconnue immédiatement. D'ailleurs, elle ne fut pas mise au premier plan par Guillain lui-même, puisqu'elle ne constitua qu'un chapitre dans les varia publiés dans les *Travaux neurologiques de guerre* publiés en 1920. Ce n'est qu'en 1936, à la suite de la remise en cause de la bénignité du syndrome et de son inclusion dans divers tableaux de polynévrite infectieuse, que Guillain reprécisa les limites nosographiques du syndrome, insistant en particulier sur l'absence de fièvre et la dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien.<sup>3</sup>

Le dernier écrit publié dans les *Annales de médecine* en 1953<sup>4</sup> reprenait en détail ce qui n'avait été qu'esquissé les années précédentes et complétait plusieurs aspects en décrivant un certain nombre de formes cliniques : formes spinales atteignant uniquement les membres inférieurs, formes mixtes associant paralysie des membres inférieurs et des nerfs crâniens, formes mésocéphaliques pures limitées aux nerfs crâniens, ou polyneuropathie avec troubles mentaux. La notion de bénignité elle-même fut remise en cause, des cas mortels ayant été observés par atteinte des nerfs bulbaires. Guillain rejetait, en revanche, la paralysie ascendante de Landry du fait de l'absence de contrôle du liquide céphalo-rachidien (la ponction lombaire ne fut introduite

**Figure 2.**  
Alexandre Barré.



© BIBLIOTHÈQUE DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

qu'en 1891 par Heinrich Quincke recherchant un traitement pour le drainage de l'hydrocéphalie) ou la polynévrite aiguë fébrile décrite par Osler en 1892 car y existait d'emblée une fièvre importante.

En 1976, le syndrome de Guillain-Barré connut une actualité brûlante aux États-Unis. Le gouvernement craignant une épidémie de grippe porcine décida de vacciner massivement la population. Six semaines après le début du programme de la vaccination du quart de la population, une augmentation nette des cas de syndrome de Guillain-Barré apparut, conduisant à l'arrêt de la vaccination et provoquant l'embarras des autorités.

Cependant, du fait de certaines imprécisions dans le cadre d'une définition trop large du syndrome, un comité fut créé sous la direction d'Arthur K. Asbury afin de définir des critères indiscutables, permettant des études cliniques et épidémiologiques rigoureuses.<sup>5</sup> Parmi ceux-ci, proposés en 1978, l'existence d'une paralysie progressive des deux membres inférieurs, une aréflexie, une installation en moins de quatre semaines, l'absence d'autres causes à la neuropathie (toxique, porphyrie, post-diphthérie) étaient considérées comme nécessaires ; on y ajoutait des éléments de la description princeps : la relative discrétion des signes sensitifs, l'absence de fièvre, la dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien et sur le plan neurophysiologique, le ralentissement de la conduction nerveuse évoquant une démyélinisation. Mais, si le cadre clinique fut nettement clarifié, il apparut aussi qu'il existait indiscutablement un polymorphisme déjà envisagé par Guillain. >>>



## Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux.

Par MM. Georges Guillain, J.-A. Barré et A. Strohl.

### EXTRAITS

Nous attirons l'attention, dans la présente note, sur un syndrome clinique que nous avons observé chez deux malades, syndrome caractérisé par des troubles moteurs, l'abolition des réflexes tendineux avec conservation des réflexes cutanés, des paresthésies avec troubles légers de la sensibilité objective, des douleurs à la pression des masses musculaires ; des modifications peu accentuées des réactions électriques des nerfs et des muscles, de l'hyperalbuminose très notable du liquide céphalo-rachidien avec absence de réaction cytologique (dissociation albumino-cytologique). Ce syndrome nous a paru dépendre d'une atteinte concomitante des racines rachidiennes, des nerfs et des muscles, vraisemblablement de nature infectieuse ou toxique. Il doit être différencié des radiculites simples, des polynévrites pures et des polymyosites. Des recherches expérimentales par la méthode graphique sur la vitesse des réflexes et leur temps perdu, sur les modalités, la contractilité musculaire, montrent la réalité de la participation, dans ce syndrome, de tout l'appareil moteur neuro-musculaire périphérique. Nous insistons particulièrement aussi sur l'hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cytologique, fait qui, à notre connaissance, n'a pas été mentionné dans des cas semblables. Obs. I. – Le soldat D..., du ...<sup>e</sup> hussards, âgé de vingt-cinq ans, entre, le 20 août 1916, au Centre neurologique de la VI<sup>e</sup> Armée, pour des troubles moteurs des membres inférieurs et supérieurs. L'affection a débuté vers le 25 juillet par des fourmillements des pieds et de la faiblesse des membres inférieurs l'obligeant à s'arrêter au bout de 200 à 300 mètres de marche, puis des fourmillements sont apparus les jours suivants aux membres supérieurs et sur la partie inférieure de la face ; la force musculaire s'est affaiblie aux membres supérieurs.

Ces différents troubles se sont développés sans cause apparente ; le malade n'avait eu aucune maladie infectieuse récente, aucune angine même légère, il n'avait présenté aucun symptôme d'une intoxication alimentaire, il n'avait pas eu de grandes fatigues. Nous ajouterons que, dans ses antécédents pathologiques, on ne retrouvait aucun fait important, le malade n'ait toute infection syphilitique et toute habitude alcoolique.

Le premier examen du 25 août nous a permis de

constater la symptomatologie suivante.

La force musculaire est diminuée d'une façon globale aux membres supérieurs et inférieurs sans que, toutefois, il existe une paralysie totale ; cette diminution de la force musculaire est surtout accentuée aux extrémités où l'on constate une très grande faiblesse de la flexion et de l'extension des orteils, du pied sur la jambe, des doigts, de la main sur l'avant-bras.

Les muscles du tronc sont faibles, ainsi le malade étant couché ne peut s'asseoir spontanément sans prendre de point d'appui.

La marche est possible durant quelques pas, on remarque alors une certaine instabilité et la station debout sur un pied ne peut être maintenue. Il n'existe aucun trouble de la musculature faciale. L'examen électrique montre qu'aux membres supérieurs l'excitabilité faradique est normale et l'excitabilité galvanique bonne pour tous les muscles avec secousses vives ; il n'y a pas d'inversion polaire, on constate seulement une légère hypoexcitabilité de l'extenseur commun des doigts. Aux membres inférieurs l'excitabilité faradique est légèrement diminuée, l'excitabilité galvanique est diminuée aussi pour le tronc du nerf sciatique, le nerf sciatique poplité interne, le demi-tendineux, l'extenseur des doigts ; parfois la secousse est légèrement ralentie ; on constate de l'inversion polaire pour le jumeau externe, mais la réaction de dégénérescence est très incomplète.

Les réflexes rotuliens, achilléens, médio-plantaire recherché par le marteau percuteur sont abolis, de même que les réflexes antibrachiaux, radio-et cubito-pronateurs, olécraniens.

Le réflexe cutané plantaire amène la flexion franche des orteils avec contraction à distance du tenseur du fascia lata. Les réflexes crémastériens et cutanés abdominaux sont normaux. On ne constate aucun réflexe de défense soit par pincement du cou-de-pied, soit par hyperflexion des orteils. L'excitabilité neuro-musculaire au marteau percuteur est conservée.

Le malade se plaint toujours de fourmillements dans les deux pieds jusqu'au-dessus des malléoles et dans les deux mains jusqu'au-dessus du poignet. Il n'y a pas de troubles nettement appréciables de la sensibilité objective, sinon une légère hypoesthésie tactile, thermique et douloureuse aux pieds et aux

maines. Les masses musculaires des membres supérieurs et inférieurs sont douloureuses à la pression.

Les pupilles, égales, réagissent à la lumière et à l'accommodation.

Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

Aucune fièvre, aucun trouble respiratoire ou gastro-intestinal, le pouls est normal.

Les urines, examinées au Laboratoire de Bactériologie et de Chimie de l'Armée, ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni indoxyle ; les éléments chimiques sont dans leur proportion normale.

La ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien clair, non hypertendu, hyperalbumineux (2 gr. 5 d'albumine par litre) sans réaction leucocytaire (2 à 4 lymphocytes par champ). La réaction de Wassermann dans le sang est négative.

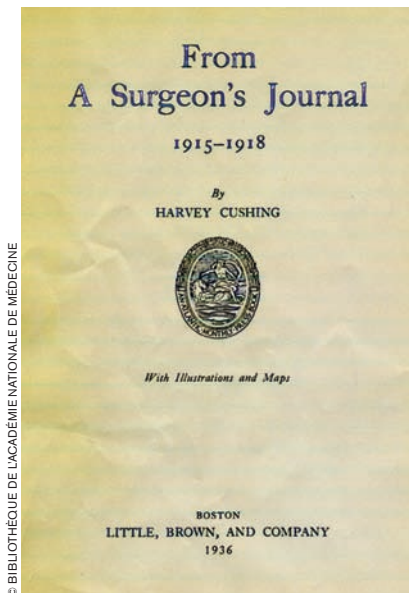
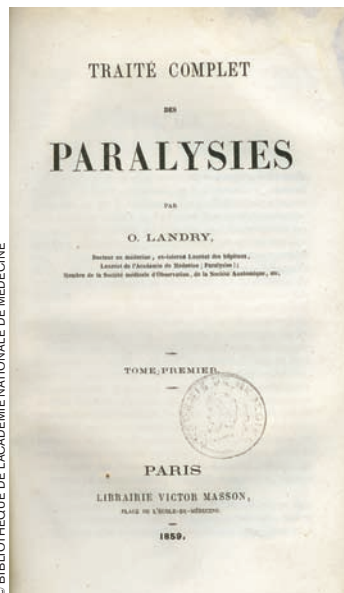
Un ensemencement du pharynx et du mucus nasal montre l'absence de tout bacille diphtérique. Le traitement consiste en repos absolu au lit, frictions sur les membres supérieurs et inférieurs, injections de strychnine, salicylate de soude et salol à l'intérieur.

Le 27 août, les fourmillements ont diminué aux membres inférieurs.

Le 2 septembre, on constate une certaine amélioration de la force musculaire, et il n'y a plus de fourmillements dans les pieds ; ceux-ci persistent aux mains ; les réflexes tendineux sont toujours abolis. Une nouvelle ponction lombaire montre, comme au précédent examen, une très forte hyperalbuminose sans réaction leucocytaire appréciable.

Le 19 septembre, les troubles moteurs sont très améliorés : le malade est capable de marcher durant une heure, il peut se tenir sur un seul pied ; les paresthésies ont complètement disparu aux membres inférieurs, elles persistent encore, quoique atténuées, au niveau des mains ; les réflexes tendineux cliniquement sont abolis, les réflexes de défense nuls, les réflexes cutanés normaux ; l'excitabilité neuro-musculaire au marteau percuteur paraît normale aux membres supérieurs et inférieurs et à la face.

Le malade, s'améliorant progressivement, fut envoyé en convalescence le 30 septembre.



Par ailleurs, parmi les patients célèbres ayant pu avoir été atteints du syndrome, il faut citer le cas de Harvey Cushing, fondateur de la neurochirurgie américaine, qui décrit parfaitement ses symptômes dans son journal de guerre (fig. 4), en août 1918, alors qu'il était sur le front comme chirurgien militaire. Il se plaignait après un épisode de « grippe » de la diminution de la force musculaire de ses membres inférieurs, accompagnée de paresthésies. Quelques semaines plus tard, ses mains étaient également atteintes, avec sensation d'engourdissement et de maladresse, si bien que le rasage devenait dangereux et l'action de se boutonner laborieuse. À la fin de la guerre, après son retour à Boston, il reprit son activité opératoire, mais il demeurait épuisé après ses opérations. L'évolution en trois phases, installation rapidement progressive, stabilité transitoire puis lente mais incomplète récupération, semble tout à fait caractéristique. Le dernier paradoxe est que Guillain et Cushing ont assisté l'un et l'autre au congrès Interarmées en 1919, mais sans se rencontrer directement, ce qui aurait sans doute permis un diagnostic plus précoce.

Sur le plan fondamental, ce n'est qu'à partir des années 1960 que commencèrent à paraître des études

systématiques des lésions pathologiques observées dans le syndrome de Guillain-Barré : l'infiltration lymphocytaire des nerfs périphériques était retrouvée dans tous les cas, témoignant d'un processus inflammatoire avec désintégration myélinique dont la rétraction particulièrement marquée au niveau des nœuds de Ranvier aboutissait à de véritables interruptions de la transmission nerveuse. La similitude de ces lésions avec celles observées dans la névrite expérimentale allergique fut rapidement évoquée : elle correspondait à une maladie auto-immune, déclenchée chez l'animal par l'injection de tissu nerveux périphérique ; en même temps, on remarquait la préexistence fréquente dans les semaines précédentes de phénomènes infectieux ou vaccinaux. Chez l'homme, il fut noté comme causes possibles dans les semaines précédentes dans près de 60 % des cas un épisode infectieux bactérien (lié à *Campylobacter jejuni* dans 29 % des cas) ou viral (cytomégalo-virus dans 11 %), sans qu'on puisse y voir obligatoirement une relation de cause à effet : la vaccination antigrippale a également été mise en cause, mais dans des proportions non convaincantes. En fait, la possibilité d'un éventail très large d'infections intercurrentes causales laisse présager qu'elles agiraient de manière non spécifique par la suppression de mécanismes normaux des réponses immunitaires, aboutissant à un processus auto-immun inflammatoire du système nerveux périphérique. ⚡

**Figure 3.**  
Page de titre  
du traité des  
paralysies  
d'Octave Landry.

**Figure 4.**  
Page de titre  
du journal  
de guerre  
d'Harvey  
Cushing.

## RÉFÉRENCES

1. Landry O. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* 1859;6:472-88.
2. Guillain G, Barré JA, Strohl. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris* 1916;1462-70.
3. Guillain G, Barré JA. Quelques remarques sur notre syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose de liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. *Revue Neurologique* 1936;573-82.
4. Guillain G. Considérations sur le syndrome de Guillain-Barré. *Annuaire de Médecine* 1953;54:81-92.
5. Asbury AK, Arnason BGW, Karp HR, McFarlin DF. Criteria for the diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology* 1978;3:565-6.

**MUSÉE.** Ses belles collections malheureusement mises en caisses, le musée Pierre-Fauchard revit sous la forme d'un musée virtuel.

## L'art dentaire s'expose sur la Toile

**À** la suite de l'article de Jean Deleuze sur « Le lent abandon des musées parisiens d'histoire de la médecine »\*, voici brièvement le sort du musée de l'École dentaire de Paris créé en 1880 et plus connu sous le nom de musée Pierre-Fauchard. En 1998, lors de sa dissolution, la Société de l'École dentaire de Paris a cédé au musée de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) tout ce qui lui appartenait y compris la bibliothèque. Le fonds de celle-ci a été déposé à la Bibliothèque interuniversitaire de santé (BIU Santé) qui le conserve et le met à la disposition du public, alors qu'aucune des pièces de cette riche collection n'a été exposée. En 2012, la fermeture définitive du musée de l'AP-HP suivie de la vente de l'hôtel de Miramion anéantissaient tout espoir de revoir ces pièces, pour certaines magnifiques et uniques au monde, qui sont désormais dans des cartons à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. Devant cette situation affligeante et l'infime probabilité de la création d'un nouveau musée

**MICHELINÉ RUEL-KELLERMANN**  
http://www.biusante.parisdescartes.fr/mvad/


\* Rev Prat  
2016;66:342-6.

dentaire comme il en existe pourtant dans un grand nombre de villes universitaires en Europe, c'est sur une idée de Guy Robert en collaboration avec la Société d'histoire de l'art dentaire qu'est né le Musée virtuel de l'art dentaire (MVAD). Accueilli très favorablement par Guy Cobolet, directeur de la BIU Santé, le MVAD a été créé en tant que site internet hébergé par la BIU Santé et bénéficie d'une remarquable mise en ligne scénographique par Jacques Gana. Une association réunissant les principales instances professionnelles dont le Conseil national de l'Ordre des chirurgiens-dentistes, l'Académie nationale de chirurgie dentaire, la Société française d'histoire de l'art dentaire, l'Association dentaire française, a donc fondé officiellement le MVAD au début de l'année 2013. Tous apportent un soutien financier. Les principaux partenaires sont bien évidemment la BIU Santé pour l'essentiel de la documentation et, pour les objets, les échanges sont aussi fructueux qu'amicaux avec le musée de l'AP-HP, l'Association de sauvegarde du patrimoine dentaire, les musées des facultés d'odontologie de l'Universidad Complutense de Madrid et de la Dental School de Turin. Mais bien d'autres musées et collectionneurs sont également sollicités.

La réalisation de ce musée a été confiée à deux historiens de l'art dentaire, Pierre Baron et Micheline

Ruel-Kellermann. Il leur restait à concevoir un contenu à la fois scientifique, pédagogique et attractif. Disposant à la BIU Santé de nombreux ouvrages chirurgicaux et odontologiques, ils ont limité leurs recherches à la période moderne, ne s'interdisant pas un regard sur les périodes précédentes. Et après réflexion, c'est l'histoire de chaque instrument qui s'est imposée comme la plus logique et la plus constructive pour l'histoire de la profession.

Le travail se divise en plusieurs étapes. D'abord la consultation des textes, le tri des instruments représentés, puis la notation de leurs légendes, le résumé des descriptions, utilisations et critiques de l'auteur. Les gravures retenues ainsi que les pages de titre des ouvrages sont photographiées en haute définition à la BIU Santé. Puis dans un second temps tous les objets du musée sont classés par siècle, pour tenter ensuite de les apparier avec ceux gravés pour les juxtaposer avec ces derniers. En dernier lieu, tous ces objets sont « exposés » par genre et chronologiquement. Le visiteur n'a plus qu'à choisir sur la page d'accueil ce qui l'intéresse entre les ouvre-bouches et abaisse-langues, les élévateurs, pélicans, tiretoires, clés de Garengot, davières, tenailles, pinces, davières à vis ou instruments pour nettoyer les dents. Il lui suffit de cliquer sur les images pour qu'elles s'agrandissent et livrent dans une colonne à droite leurs références bibliographiques et/ou muséales, légendes, et commentaires.

Certes un musée virtuel est un pis-aller et rien ne remplacera l'examen d'un véritable objet dans une vitrine. Mais cette création compense ce manque par un apport scientifique rarement abordé, lequel pourrait s'avérer précieux si un vrai musée revoyait à nouveau le jour. 

**1. Ouvrebouche, XVII<sup>e</sup> s.**  
Musée Le Secq des Tournelles, Rouen.

**2. Davières, fin XVIII<sup>e</sup> s.**  
Musée de l'AP-HP.

**3. Pélican, XVIII<sup>e</sup> s.** Musée de l'AP-HP.

**4. Rugines de Grangeret, vers 1805.**  
Association de sauvegarde du patrimoine de l'art dentaire.



# GRIPPE

Pr Daniel Christmann

Service maladies infectieuses et tropicales et médecine interne, Hôpital civil, 67091 Strasbourg Cedex, France  
[daniel.christmann@chru-strasbourg.fr](mailto:daniel.christmann@chru-strasbourg.fr)

## objectifs

**DIAGNOSTIQUER** une grippe et les signes de complications. **CONNAÎTRE** les principes de la prise en charge thérapeutique. **CONNAÎTRE** les modalités de prévention de la grippe. **CONNAÎTRE** les sources d'information en cas d'épidémie ou de pandémie. **IDENTIFIER** les situations d'urgence et **PLANIFIER** leur prise en charge.

La grippe est une maladie virale aiguë, saisonnière, très contagieuse, évoluant sur un mode épidémique. Sa gravité est liée aux risques de complications survenant plus particulièrement chez les sujets âgés ou les personnes fragilisées, notamment par une pathologie chronique. Compte tenu d'un impact parfois important, la mise en place d'une prévention paraît essentielle tant au plan individuel que général.

## Les virus de la grippe

*Myxovirus influenzae* appartient à la famille des Orthomyxoviridae. Sur la base de caractères antigéniques particuliers, on peut reconnaître 3 types principaux, A, B et C, sans immunité croisée. Seuls les types A et B sont responsables des épidémies chez l'homme, A étant responsable des formes les plus étendues, parfois de pandémies. Les virus de type A peuvent infecter d'autres espèces de mammifères, à l'origine d'infections respiratoires. Seuls les oiseaux aquatiques sont considérés comme un réservoir naturel du type A (réservoir aviaire).

Les virus de la grippe sont des virus enveloppés, donc sensibles aux détergents, à ARN monocaténaire en 8 segments de polarité négative. L'identification et la classification des virus sont fondées sur la nature de glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). On distingue ainsi, pour les virus influenza A, 16 types d'hémagglutinines et 9 types de neuraminidases, éléments qui vont entrer dans la dénomination des souches.

La particularité du virus est sa variabilité, aboutissant à des changements antigéniques. Il s'agit de glissements qui surviennent en général tous les ans et aboutissent à un nouveau sérotype. Il correspond à une mutation ponctuelle qui permet habituellement l'échappement du virus à l'immunité humorale acquise antérieurement. À l'opposé, les cassures antigéniques correspondent à des changements importants des molécules de surface N et H, et aboutissent à l'apparition d'un nouveau sous-type qui peut être à l'origine d'une pandémie.

## Épidémiologie

Les épidémies de grippe surviennent en hiver dans les 2 hémisphères, habituellement en 2 vagues successives, la première à partir de novembre dans l'hémisphère Nord, liée au virus A. Les épidémies débutent souvent en Asie avec diffusion des nouvelles souches par les voyages intercontinentaux. La transmission interhumaine est directe, se fait presque exclusivement par les sécrétions respiratoires (gouttelettes de Pfügge) d'un sujet infecté. Celui-ci est contagieux 1 jour avant et jusqu'à 6 jours après le début des signes. Le taux d'attaque est élevé, compris entre 30 et 60 %.

## Clinique

### Forme habituelle

La grippe est d'incubation courte, de 24 à 72 heures, suivie d'une invasion brutale brève où sont associés frissons intenses, fièvre élevée, céphalées, myalgies et malaise général. En quelques heures s'installe la phase d'état, caractérisée par des signes fonctionnels marqués et des signes physiques discrets. Le syndrome infectieux comporte fièvre élevée, frissons, tachycardie, asthénie, anorexie. Vers le 3<sup>e</sup> jour, la fièvre chute brutalement pour s'élever en quelques heures, dessinant le classique V grippal. Associé à ce tableau, on note des signes respiratoires avec catarrhe des voies aériennes supérieures et toux sèche, ainsi qu'un syndrome algique marqué. Il s'agit de douleurs diffuses musculaires et articulaires, de céphalées intenses rétro-orbitaires, de douleurs lombaires. À l'examen, les signes sont peu marqués et réunissent rougeur pharyngée diffuse, langue saburrale, injection conjonctivale et râles sous-crépitaux.



## Formes cliniques

Parmi les formes cliniques, il convient de distinguer :

- la grippe chez la femme enceinte, associée à une hospitalisation plus fréquente au cours du 3<sup>e</sup> trimestre et à une forme clinique plus grave (*v. infra*). Pour le fœtus, il existe un risque d'avortement spontané, de prématurité ou d'atteinte neurologique en cas de grippe au 1<sup>er</sup> trimestre ;
- chez l'enfant, la grippe peut être asymptomatique ou peu symptomatique avant 1 an. Plus tard, les signes sont plus atypiques, moins marqués, avec dans la moitié des cas des signes gastro-intestinaux ou dans 50 % des cas une somnolence ;
- chez le sujet âgé, les comorbidités fréquentes expliquent les hospitalisations souvent indispensables et un pronostic plus péjoratif.

## Complications

### Complications respiratoires

Ce sont les plus importantes avec, en particulier, la possibilité de pneumonie virale primitive à l'origine d'une grippe maligne. Elle est directement liée au virus qui est responsable d'une lésion alvéolaire à l'origine d'un œdème pulmonaire lésionnel qui va entraîner une insuffisance respiratoire aiguë dans les premiers jours de l'installation de l'infection. Ce tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë est de mauvais pronostic, responsable d'une mortalité marquée et en cas de survie d'une fibrose pulmonaire secondaire séquellaire.

Les autres complications respiratoires sont dominées par les infections bactériennes secondaires, en particulier chez les sujets âgés institutionnalisés. Les germes de surinfections sont variés, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*. Les bacilles à Gram négatif sont moins souvent impliqués. Les manifestations cliniques s'installent vers la fin de la 1<sup>re</sup> semaine où, après la 1<sup>re</sup> phase grippale puis l'amélioration observée entre J2-J5, apparaissent toux productive, fièvre, dyspnée. Parmi les complications respiratoires, la bronchite aiguë est fréquente. Il s'agit également d'infections respiratoires de la sphère ORL avec sinusite mais surtout d'otite moyenne aiguë (OMA) virale ou bactérienne.

### Complications extrapulmonaires

Elles peuvent être en rapport avec une atteinte d'origine virale. Il s'agit de myosite plutôt chez l'enfant, d'atteintes cardiaques comme une myocardite ou une péricardite, d'atteintes neurologiques avec possibles méningite, méningo-encéphalite, polyradiculonévrite.

## Diagnostic

Le diagnostic de grippe repose sur les éléments cliniques et les données épidémiques. Les examens complémentaires standard sont peu contributifs. L'hémogramme est en général peu modifié. La radiographie du thorax peut être normale ou révéler

Grippe

## POINTS FORTS À RETENIR

- Les caractéristiques des virus et les principales données épidémiologiques.
- Les formes cliniques, notamment la grippe maligne, et les populations à risque.
- Les principes du traitement curatif.
- Les recommandations en termes de prévention collective et individuelle.
- La vaccination : sa composition et ses indications.

des opacités parahilaires. Plus rarement sont observées des images d'infiltrats limités ou d'opacités en bandes.

Le diagnostic de certitude, surtout fait en milieu hospitalier, repose sur la détection d'antigènes viraux par test de diagnostic rapide (TDR) (immunochromatographie), ELISA ou RT-PCR (détection de fragment de génome). L'isolement viral sur sécrétions des voies aériennes supérieures peut être obtenu dans les 3 premiers jours de l'infection.

Le diagnostic différentiel s'attachera à écarter toute autre infection respiratoire et plus particulièrement d'autres viroses (VRS, adénovirus...), le SARS-CoV et le MERS-CoV.

## Traitement

Le traitement antiviral spécifique peut faire appel à l'amantadine ou aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) (oseltamivir et zanamivir) dont l'utilisation a fait l'objet de recommandations officielles par le Haut Conseil de santé publique. L'usage des inhibiteurs de la neuraminidase n'est pas recommandé chez les sujets symptomatiques sans facteur de risque. Le traitement curatif par les inhibiteurs de la neuraminidase est recommandé chez les sujets symptomatiques :

- à risque de complications, âgés de 1 an et plus, dont les femmes enceintes ;
- présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état s'aggrave ;
- dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

Un traitement préemptif par les inhibiteurs de la neuraminidase est recommandé chez les personnes asymptomatiques mais à risque de complications graves et en contact avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

Un traitement symptomatique reste recommandé avec repos, hydratation et alimentation équilibrées, antipyrétiques, sédatifs de la toux et réadaptation du traitement d'une pathologie chronique.

Les antibiotiques sont prescrits en cas de surinfection bactérienne.

Une grippe maligne fait l'objet d'une réanimation respiratoire.

## Prévention

Elle est collective et individuelle.

La prévention collective concerne l'application de mesures d'hygiène en cas de toux, éternuement, mouchage avec mouchoirs en papier à usage unique, puis, dans tous les cas, lavage des mains.

La prévention individuelle repose sur la chimioprophylaxie par inhibiteurs de la neuraminidase, prioritairement chez les personnes à risque de complications ou en cas de foyer groupé de cas de grippe toujours en augmentation, associé à une notion de contacts étroits difficile à préciser.

## Vaccination

Le vaccin, à base de virus inactivés, comporte 3 souches, 2A et 1B, définies tous les ans par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) sur la base des données épidémiologiques et virologiques à travers le monde.

La protection obtenue est de 70 à 90 % si les souches circulantes font partie du vaccin. Ce vaccin est moins efficace chez les sujets plus âgés, mais permet de réduire les complications, les hospitalisations et la mortalité.

Ce vaccin administré en dose unique à l'automne assure une immunisation après 10 à 15 jours et pendant 9 à 12 mois. La tolérance est bonne.

Les recommandations concernent les sujets de plus de 65 ans, les femmes enceintes et les personnes de plus de 6 mois atteintes de pathologie chronique, notamment respiratoire, cardiaque, rénale ou des déficits immunitaires quelle qu'en soit la nature. Ces recommandations concernent également des personnes séjournant en établissement de soins, l'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois à risque de grippe grave et certains milieux professionnels.●

D. Christmann déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

### POUR EN SAVOIR +

[www.santé.gouv.fr](http://www.santé.gouv.fr), rubrique « grippe ».

Avis du HCSP relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux en situation d'épidémie de grippe saisonnière, 3 mars 2015.

Avis du HCSP relatif à la fiche de recommandation pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière, 12 novembre 2015.



## Remplacements, comptabilité, grossesse, quels écueils éviter ? Le guide pour s'y retrouver !

Dans un format court et pratique (100 pages),  
ce petit guide répond à toutes vos questions !

Réalisé par ReAGJIR, regroupement des médecins généralistes remplaçants (et jeunes installés),  
installés depuis moins de cinq ans, ainsi que les chefs de clinique, tous médecins généralistes.

20€

Frais de livraison inclus

la librairie de  
[larevuedupraticien.fr](http://larevuedupraticien.fr)



Livraison  
dans le monde  
entier



Les frais de port à 5 €  
seulement (valable uniquement  
avec ce coupon et déjà inclus dans  
les tarifs indiqués sur cet encart)



Lu et  
sélectionné par  
La Revue du Praticien